

Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
(Chefarzt Prof. Dr. H. Gerhartz)
des Universitätsklinikums Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

Die Morphologie der Plasmozytomzelle

Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara Rautenberg
Lübeck

1983



Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
(Chefarzt Prof. Dr. H. Gerhartz)
des Universitätsklinikums Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

Die Morphologie der Plasmazytomzelle
Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Barbara Rautenberg
Lübeck

Referent: Prof. Dr. med. H. Gerhartz

Korreferent: Prof. Dr. med. M. M. Gross

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19. 4. 1983

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	4
2. FUNKTION DER PLASMAZELLE	5
2.1 Die Plasmazelle als Immunglobulinbildner	5
2.2 Die Immunglobuline	6
3. DIE KLASSIFIKATION DER PLASMAZELLE	8
3.1 Die Herkunft der Plasmazelle	8
3.2 Die Entwicklung der B-Zellreihe	8
3.3 Oberflächenmarker der B-Zelle	11
4. DIE MORPHOLOGIE DER PLASMAZELLE	13
4.1 Lichtmikroskopisch	13
4.2 Elektronenmikroskopisch	14
5. DER FORMENKREIS DES PLASMOZYTOMS	16
5.1 Definition und klinisches Bild	16
5.2 Die Paraproteine	20
6. MATERIAL UND METHODIK	22
6.1 Patientengut	22
6.2 Materialverarbeitung	22
7. ERGEBNISSE	24
7.1 Lichtmikroskopie	24
7.2 Bildmaterial zur Lichtmikroskopie	28
7.3 Ultrastruktur der Plasmazytomzelle	33
7.4 Bildmaterial zur Elektronenmikroskopie	39



Digitized by the Internet Archive
in 2026

	Seite
8. DISKUSSION	52
8.1 Diagnostik beim Plasmozytom	52
8.2 Morphologische Kriterien für die maligne Plasmazelle	53
8.3 Differentialdiagnose der Paraproteinämien	55
8.4 Skelettläsionen beim Plasmozytom	57
8.5 Oberflächenmarker der B-Zellen beim Plasmozytom	58
8.6 Chromosomenanalyse beim Plasmozytom	59
8.7 Zytochemische Merkmale der Plasmozytomzelle	60
9. ZUSAMMENFASSUNG	61
10. LITERATURVERZEICHNIS	62

1. EINLEITUNG

Das Plasmozytom ist charakterisiert durch eine progressive monoklonale Vermehrung von immunglobulinproduzierenden Zellen, deren Produkt zumeist als sogenannter M-Gradient im Serum und/oder als Bence-Jones-Protein im Harn nachzuweisen ist. Eine Paraproteinbildung, jedoch ohne klinische und radiologische Zeichen des Plasmozytoms, findet sich bei der benignen essentiellen monoklonalen Gammopathie, die als gutartige, kontrollierte Plasmazellproliferation angesehen wird, jedoch mit der Möglichkeit einer Entwicklung zum malignen unkontrollierten Wachstum.

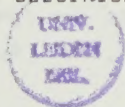
Die Differentialdiagnose von Plasmozytom und benigner essentieller Gammopathie ist oft schwierig und langwierig. Ziel dieser Arbeit ist der Versuch, mit Hilfe von Licht- und Elektronenmikroskopie bestimmte charakteristische Veränderungen am zytomorphologischen Substrat, der malignen Plasmazelle, zu finden, die eine Diagnosestellung schon vor dem Auftreten der vollen klinischen Symptomatik erleichtern bzw. möglich machen.

2. FUNKTION DER PLASMAZELLE

2.1 Die Plasmazelle als Immunglobulinbildner

Der erste Hinweis auf die Plasmazelle in der Literatur findet sich 1890 bei Ramon y Cajal (135), der diese Zelle im Unterhautgewebe bei Patienten mit syphilitischen Kondylomen fand. Unna (165) beschrieb 1891 den gleichen Zelltyp bei Lupuspatienten. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die Plasmazelle als eigenständige Zelle neben den Lymphozyten erkannt. 1940 beschrieb Aritz (2) die Plasmazelle als Ausgangspunkt der neoplastischen Proliferation beim multiplen Myelom und schlug daher für dieses Krankheitsbild die Bezeichnung "Plasmozytom" vor. In den späten vierziger Jahren entstand die Vorstellung von der Rolle der Plasmazelle bei der Antikörperbildung, zusammengefaßt 1956 von Ehrlich (46).

Neue Möglichkeiten zur Erforschung der Plasmazelle bot die Elektronenmikroskopie. Braunsteiner u.a. (19,20) beschrieben das stark entwickelte, mit Ribosomen besetzte endoplasmatische Retikulum (ER), dessen Aufgabe in der Synthese von Antikörpern vermutet wurde. Den direkten Nachweis für die Anwesenheit von Immunglobulinen in Zytoplasma und Kern von Plasmazellen lieferten Coons und Mitarbeiter (36) mit der Sandwich-Fluoreszenz-Methode. Die Biosynthese der Immunglobuline verläuft an den Ribosomen des rauen ER der Plasmazellen. H- und L-Ketten werden unabhängig voneinander an Ribosomenklassen unterschiedlicher Größe synthetisiert, dem Zusammenbau der einzelnen Ketten folgt die Verknüpfung mit dem Carbohydrat-Anteil (139,175); nach der intrazellulären Koppelung werden dann die fertigen Immunglobuline sezerniert.



2.2 Die Immunglobuline

Der Aufbau der Immunglobuline wurde zum großen Teil an Myelomproteinen aufgeklärt, die aufgrund der monoklonalen Herkunft eine einheitliche Struktur aufweisen und bei Plasmozytompatienten in großen Mengen isoliert werden konnten. Bis heute bekannt sind die fünf Immunglobuline IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Sie weisen einen gemeinsamen Grundbauplan auf. Die Bestandteile sind je zwei Schwerketten (H-Ketten, heavy chains), die entsprechend der Antikörperklasse als gamma, alpha, my, delta und epsilon vorliegen, und zwei Leichtketten (L-Ketten, light chains), bei denen es nur die Varianten kappa (70 %) und lambda (30 %) gibt. Zwei identische Leichtketten und zwei identische Schwerketten sind über Disulfidbrücken zu der Grundeinheit der Immunglobulinmoleküle verbunden. Die Antikörpermoleküle haben Funktionsbereiche, die nach enzymatischer Spaltung isoliert werden können. Der Anteil, in dem die Bindungsstelle für das Antigen lokalisiert ist, wird als Fab (Fragment antigen binding) bezeichnet. Er besteht aus den variablen Teilen der Leicht- und Schwerketten; bei den H-Ketten entsprechen diese dem N-terminalen Anteil. Der Teil des Antikörpermoleküls, der der C-terminalen Hälfte der Schwerketten entspricht, wird als Fc-Fragment bezeichnet; dieses besitzt keine Antigenspezifität, sondern ist für die Vermittlung biologischer Funktionen verantwortlich. Die Unterschiede in der Aminosäuresequenz des C-terminalen Anteils der Schwerketten bestimmen die Klasse eines Antikörpers. Ebenso kann hier nach eine weitere Gliederung in Subtypen erfolgen: Beim IgG sind die Untergruppen γG_1 , γG_2 , γG_3 und γG_4 bekannt (11,52,68,160), beim IgA die Untergruppen αA_1 und αA_2 (66,161,166), nach Grey (65) soll es sogar drei Subtypen geben. Für das IgM wurden ebenfalls zwei Subtypen gefunden (65,148). Auch bei den leichten Ketten

konnten Untergruppen gefunden werden: für die lambda-Ketten zwei bzw. drei (4,162), für die kappa-Ketten sind erst Subtypen an den Ig's der BALB/c-Maus nachgewiesen worden (77). Die Immunglobuline können als Polymere vorliegen, so beispielsweise das IgA als Dimer oder Trimer, das IgE als Dimer (74,82); IgM-Antikörper kommen physiologisch nur als Polymer (Pentamer) vor.

Neben der Spezifität der H-Ketten und der unterschiedlichen Tendenz zur Polymerisation ist ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der verschiedenen große Carbohydratanteil bei den einzelnen Immunglobulinklassen. So enthält das IgG-Molekül etwa 3 % Kohlehydratanteil, das IgA-Molekül dagegen ca. 7,5 %.

Die Antikörper der verschiedenen Immunglobulinklassen erfüllen die unterschiedlichsten Funktionen; neben den bekannten Antigen-Antikörper-Reaktionen sind sie verantwortlich für die Auslösung von anaphylaktischen Erscheinungen und die Blockierung tumorspezifischer Determinanten (86).

Der Nachweis der Immunglobuline geschieht durch das Elektropherogramm, wo sie überwiegend in der Gamma-Fraktion wandern. Ein schmalbasiger spitzer und hoher M-Gradient weist auf eine homogene Fraktion innerhalb des Eiweißspektrums hin, wie sie z. B. bei Plasmozytompatienten gefunden werden kann. Die Analyse der einzelnen Immunglobuline ist durch die Immuoelektrophorese möglich, bei der der physikalische Vorgang der Auftrennung gefolgt wird von der chemischen Antigen-Antikörper-Reaktion, die zu einer Präzipitationslinie führt.

3. DIE KLASSIFIKATION DER PLASMAZELLE

3.1 Die Herkunft der Plasmazelle

Die Herkunft der Plasmazelle und ihre Beziehung zum lymphatischen System war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Untersuchungen. Heute gilt die Plasmazelle als ein Endprodukt in der Entwicklung der B-Zellreihe: Als Effektor der humoralen Immunität liegt ihre Aufgabe in der Synthese spezifischer Immunglobuline. Dem gegenüber stehen die T-Lymphozyten als Träger der zellgebundenen Immunität (134).

Als entscheidend für die Entwicklung der B-Zellreihe stellte sich ein bisher nur bei Vögeln gefundenes lymphoepitheliales Organ, die Bursa Fabricius, heraus (59). Bei Säuretieren wurde bisher kein entsprechendes Organ gefunden, eine Bursa-äquivalente Funktion wird für das Knochenmark sowie das darmassoziierte lymphatische Gewebe (Peyersche Plaques, Appendix, Tonsillen) vermutet. Bei Nagetieren konnte eine Schulungsfunktion für B-Zellen im hämopoetischen Gewebe der fetalen Leber und Milz nachgewiesen werden; eine entsprechende Bedeutung dieser Organe für den Menschen wird diskutiert (123).

3.2 Die Entwicklung der B-Zellreihe

Als Ausgangspunkt der B-Zellreihe wird eine multipotente Stammzelle angenommen, von der aus die Entwicklung in eine erythrozytäre, granulozytäre, megakaryozytäre oder lymphoide Zellreihe möglich ist (176). Die weitere Differenzierung der hypothetischen lymphoiden Stammzelle ist abhängig von dem jeweiligen Schulungsorgan, das durchlaufen wird und dabei die Entwicklung zur B-

bzw. T-Zelle induziert ("inductive Microenvironment"). Unter dem Einfluß des Thymus entwickeln sich die T-Zellen, das entsprechende Schulungsorgan für die B-Zellen, das Bursa-Äquivalent der Säugetiere, ist noch nicht mit letzter Sicherheit identifiziert (134).

Es wird von der Hypothese ausgegangen, daß die B-Zelle zu einem frühen Zeitpunkt ihrer Entwicklung und unabhängig von einem Antigenkontakt bereits eine Spezifität für ein bestimmtes Antigen bzw. eine kleine Gruppe von Antigenen ausbildet, die ihren Ausdruck in den antigenspezifischen Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche findet (Klontheorie). Bei Antigenkontakt kommt es zu einer Interaktion dieses Antigens mit den "passenden" Rezeptoren tragenden B-Lymphozyten, wodurch eine Stimulation dieser B-Zellen resultiert. Um die weitere Proliferation und Differenzierung zur Antikörperproduzierenden Plasmazelle einzuleiten, wird jedoch ein zusätzliches Stimulans für notwendig erachtet (172). Dieses wird von T-Zellen produziert, wobei die Informationsübermittlung von T-Zelle zu B-Zelle möglicherweise über Makrophagen stattfindet (48,114). Auch dem C_3 -Rezeptor der Zelloberfläche wurde eine Rolle bei der Aktivierung der B-Zelle zugesprochen (43), des weiteren den sogenannten Mitogenen, die als Teil des Antigens mit einem Mitogen-Rezeptor auf der B-Lymphozytenoberfläche reagieren (110).

3.3 Oberflächenmarker der B-Zelle

Als wertvolles Hilfsmittel zur Identifizierung der Lymphozytenpopulationen dient der Nachweis der verschiedenen Oberflächenmarker, die die Lymphozyten während ihrer Reifung erwerben. Diese Marker lassen sich in zwei große Gruppen einteilen: Rezeptoren und Antigene. Wichtiges Merkmal der B-Lymphozyten sind die membranständigen Immunglobuline, die mit Hilfe der Immunfluoreszenz nachgewiesen werden können. Diese Immunglobuline, von denen sich auf der Oberfläche jeder B-Zelle zwischen 50 000 und 100 000 befinden, werden als Antigenrezeptoren angesehen (170). Auch bei T-Lymphozyten wurden gelegentlich kleine Ig-Mengen auf der Zelloberfläche gefunden, diese sind jedoch nur mit sehr empfindlichen Methoden nachweisbar (9,120). Die am häufigsten gefundenen Oberflächenimmunglobuline der B-Zellen sind entweder IgM allein oder sowohl IgM als auch IgD (54); während der Entwicklung der B-Zellen erscheint zunächst IgM als Rezeptor vor IgD, schließlich IgG im Rahmen der Entstehung der Gedächtniszellen (memory cells) (178).

Jede B-Zelle trägt Rezeptoren für nur ein bestimmtes Antigen, wobei die Struktur und Spezifität der Oberflächenimmunglobuline als identisch mit denen der sezernierten Antikörper angesehen werden. Für die einzelnen B-Zellklone wird eine gemeinsame Antigenspezifität der Oberflächenrezeptoren angenommen (133). Es wurden auch B-Zellen gefunden (ca. 1 - 2 %), die zwei Klassen von Antikörpern sezernieren (38); auch zeigten verschiedene Studien, daß B-Zellen mit der Oberflächenstruktur vom Typ IgM Antikörper anderer Ig-Klassen produzieren können (84,129). Wetter (174) beschreibt eine IgM-Paraproteinämie, die sich im Laufe eines Jahres zu einer IgG-Paraproteinämie entwickelte. Er erklärt dies

als Folge der Transformation einer Zelle, die sich in der Umschaltphase von der IgM zur IgG-Produktion befand. Auf diesen sog. "switch", d. h. intraklonale Umstellung auf eine andere Antikörperklasse bei gleichbleibender Antikörperspezifität, wurde auch von anderen Autoren hingewiesen (128).

Zur Entwicklung der die verschiedenen Immunglobulin-klassen produzierenden B-Zellen und ihrer Oberflächenstrukturen werden zwei Hypothesen diskutiert, deren wesentlicher Unterschied in der Bedeutung des Antigens für die Differenzierung der Zellen liegt: Nach Cooper u.a. (37) entwickeln sich im Rahmen der B-Zellreifung unabhängig vom Antigenkontakt B-Zellen mit den Immunglobulinklassen IgM, IgG, IgA und IgD als Oberflächenrezeptoren, wobei es zu einer schrittweisen, aufeinanderfolgenden Aktivierung zunächst der my-, dann der übrigen Kettengene kommt. In der zweiten Hypothese postulieren Warner u.a. (171) als Ausgangspunkt eine B-Zelle mit Oberflächenmarkern vom IgM-Typ, die erst nach Antigenkontakt zur Ausprägung von Oberflächenimmunglobulinen der anderen Ig-Klassen aktiviert wird.

4. DIE MORPHOLOGIE DER PLASMAZELLE

4.1 Lichtmikroskopisch

Im Lichtmikroskop zeigt sich die Plasmazelle als eiförmige Zelle mit einem Durchmesser von 12 - 15 Mikrometern. Bei der Giemsa-Färbung nimmt das Zytoplasma eine charakteristische tiefblaue Farbe an, ein Zeichen der ausgeprägten Basophilie aufgrund des hohen RNS-Gehaltes. Ein anderes Charakteristikum ist der meist exzentrisch gelegene, runde bis ovale Kern, dessen lange Achse senkrecht zu der der Zelle liegt. Er enthält dichte Heterochromatinklumpen, getrennt von schmalen, bei der Giemsa-Färbung rosafarbenen Streifen, die dem

Euchromatin entsprechen. Nach Bessis (13) findet man gelegentlich auch gelappte Kerne, wobei die einzelnen Lappen gewöhnlich rosetten- oder kleeblattförmig zueinanderliegen. Sie können aber auch weit voneinander entfernt sein, nur durch dünne Brücken verbunden; gelegentlich finden sich auch zwei Kerne in einer Plasmazelle. Ein Nukleolus ist in der Regel nur in der unreifen Plasmazelle zu finden; diese zeigt zudem einen meist zentral gelegenen großen Kern mit retikulärer Chromatinstruktur. Den Kern umfaßt halbmondförmig ein blasser Bereich, auch juxtanukleäre Vakuole genannt, in dem sich Golgi-Apparat und Zentrosom befinden. Im tiefblauen Zytoplasma finden sich häufig einige hellklare kleine Vakuolen, die wie ausgestanzte Löcher imponieren und herausgelösten Einschlußkörperchen entsprechen.

4.2 Elektronenmikroskopisch

Im Elektronenmikroskop ist das auffallendste Merkmal der reifen Plasmazelle das stark entwickelte endoplasmatische Retikulum, das das gesamte Zytoplasma bis auf den Bereich der juxtanukleären Vakuole ausfüllt. Seine Schläuche liegen parallel zueinander und umgeben den Kern konzentrisch; sie sind mit Ribosomen mit einem Durchmesser von 150 - 250 Å besetzt. Diese Ribosomen liegen zu mehreren (5 - 15) in Ketten oder spiralgig gewunden zusammen (13). Die zunächst flachen, engen Schläuche des ER können sich durch darin abgelagertes amorphes bis flockiges Material erweitern. Dieses Material wurde als Immunglobulin identifiziert, synthetisiert vom Ergastoplasma (41). Die unterschiedliche Konsistenz ist durch die unterschiedliche chemische Zusammensetzung bedingt und abhängig von der jeweiligen Immunglobulinklasse. Der Kern zeigt im Elektronenmikroskop 6 - 8 Chromatinklumpen, die der Kernmembran anhaften. Oft sind Überreste des Nukleolus von einem mittleren Klumpen verdeckt (13). Die Kernmembran weist viele Poren auf, über die der Kern mit dem ER in Verbindung steht. Der Golgi-Apparat besteht aus Vesikeln und dünnen und abgeflachten Schläuchen, die weniger breit als die des Ergastoplasmas sind. Nahe dem Zentrum des Golgi-Apparates liegt das Zentrosom, das die beiden Zentriolen enthält; es ist in der Plasmazelle besonders gut ausgebildet (156). Die Mitochondrien sind groß, oft langgestreckt. Sie liegen zwischen den Schläuchen des Ergastoplasmas und können oft gänzlich den Golgi-Apparat umgeben.

Synthese und Sekretion der Immunglobuline in Plasmazellen waren Gegenstand intensiver Untersuchungen, die anhand von Plasmazytomzellen durchgeführt wurden (27,

109,179). Hiernach werden die H- und L-Ketten unabhängig voneinander synthetisiert und wandern dann durch die Zisternen des ER zum Golgi-Apparat. Im Verlaufe dieses Transportes kommt es zunächst zu einer Verknüpfung der H- und L-Ketten, dann zu einer Koppelung mit dem Carbohydratanteil, dessen Bildung im Golgi-Apparat vermutet wird (139). Die Sekretion der fertigen Immunglobuline geschieht durch Wanderung der die Immunglobuline enthaltenden Granula vom Golgi-Apparat zur Zellperipherie, Fusionierung mit der Zellmembran und Ausstoßung des Bläscheninhaltes in den extrazellulären Raum (Exozytose). Die zentrale Bedeutung des Golgi-Apparates für die Immunglobulinsekretion zeigt sich in der Tatsache, daß bei Störungen der Antikörpersekretion, die durch Veränderung der intrazellulären Ca-Konzentration, der Na/K-Relation oder durch Unterbrechung der Energiezufuhr der Zelle experimentell hervorgerufen werden können, in den meisten Fällen deutliche Veränderungen des Golgi-Apparates gefunden wurden (159).

5. DER FORMENKREIS DES PLASMOZYTOMS

5.1 Definition und klinisches Bild

Das Plasmozytom ist der häufigste Repräsentant der mit einer Paraproteinämie einhergehenden Hämoblastosen; dem Plasmozytom zugrunde liegt ein neoplastisches Wachstum atypischer Plasmazellen, die die Fähigkeit zur Produktion und Sekretion von Immunglobulinen nicht verloren haben. Nach heutigen Vorstellungen handelt es sich um eine auf einen Zellklon beschränkte Zelltransformation, wobei eine exzessive Überproduktion eines bestimmten Paraproteins stattfindet. Diese zeigt sich in der Serum-elektrophorese als sog. M-Gradient.

Bei ca. 15 - 20 % der Plasmozytompatienten läßt sich im Serum kein M-Gradient nachweisen, die Paraproteine sind hier als Bence-Jones-Proteinurie im Harn nachweisbar (75,101). Bei genauester Fahndung nach Paraproteinen sind sie bei 98 % der Plasmozytompatienten im Serum und/oder Harn nachzuweisen (121). Bei den restlichen 2 % handelt es sich um sog. nichtsezernierende Plasmozytome (5,81,136), bei denen entweder eine Blockierung der Synthese oder der Sekretion vorliegt, oder bei denen die sezernierte Paraproteinmenge so gering ist, daß sie mit den üblichen Nachweismethoden nicht erfaßt wird.

Die klassische Form des Plasmozytoms ist charakterisiert durch eine diffuse Proliferation der Plasmazytomzellen im Knochenmark, die röntgenologisch als "strähnige" Osteoporose imponiert, oder durch eine knotige bzw. herdförmige Wucherung der malignen Plasmazellen mit Bildung von röntgenologisch gut erkennbaren Osteolysen. Dabei können grundsätzlich alle Skeletteile befallen sein, am häufigsten sind jedoch Wirbelsäule, Rippen, Schädel, Sternum und Becken betroffen (95). Häufig sind

knotiger und diffuser Proliferationstyp nicht scharf voneinander abgrenzbar; es kommen fließende Übergänge vor, sog. Mischtypen mit sowohl knotigem als auch diffussem Wachstum dominieren vor rein knotigen oder rein diffusen Formen (107). Als Sonderformen des Plasmozytoms gelten einmal das solitäre medulläre Plasmozytom, das abzugrenzen ist gegen die disseminierte Form durch einen im Übrigen normalen Skelettbefund und einen negativen Knochenmarksbefund (62), sowie das solitäre extramedulläre Plasmozytom; seine Häufigkeit wird im Vergleich zu den anderen Plasmazellmalignomen mit 8 - 13 % angegeben (28,45). Hierbei sind in 77,5 % der Respirationstrakt, in 8,6 % der Gastrointestinaltrakt, in 13,9 % andere Organe betroffen (89,155).

Durch vermehrte Anwendung der Serumelektrophorese wird heute immer häufiger die sog. benigne essentielle monoklonale Gammopathie (BEMG, idiopathische Paraproteinämie) diagnostiziert. Waldenström (168) hatte diesen Begriff vorgeschlagen für die gutartigen Paraproteinämien, die keine Beziehung zu anderen Krankheiten zeigen und ohne klinische Symptomatik verlaufen. Von einigen Autoren wird die idiopathische Paraproteinämie als mögliche Vorstufe des Plasmozytoms angesehen; nach Paulisch (125) kann die prähämoblastische Phase 7 bis 15 Jahre betragen. Schneider u.a. (141) berichteten von vier Patienten mit idiopathischer Paraproteinämie, bei denen sich im Laufe von 1 bis 3 Jahren ein Plasmozytom entwickelte; entsprechende andere Berichte liegen vor (49, 96, 108, 119). Brücher (24) postuliert, daß die beschriebenen Krankheitsformen, die monosymptomatisch als solitäres medulläres oder solitäres extramedulläres Plasmozytom oder als benigne essentielle Gammopathie in Erscheinung treten, verschiedene Manifestationen des

Anfangsstadiums einer einzigen Erkrankung darstellen: des Plasmozytoms.

Als eine seltene Sonderform ist die Plasmazelleukämie anzusehen, ihr Anteil liegt bei ca. 2 % der Plasmazytome (97). Die Zahl der Plasmazytomzellen im peripheren Blut sollte nach Bichel (16) mindestens 20 % betragen; in einer Studie von 10 Patienten mit Plasmazelleukämie fanden Pruzanski u.a. (131) zwischen 6 - 99 % Plasmazytomzellen mit einem Mittelwert von 56 %. Die Plasmazelleukämie geht einher mit schwerer Anämie, häufig auch mit Thrombozytopenie, Hepatomegalie und/oder Splenomegalie und ist gekennzeichnet durch rasche Progredienz mit einer mittleren Überlebenszeit von 4,8 Monaten (131) vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an.

Durie und Salmon (44) fanden eine gute Korrelation von bestimmten klinischen Daten (Anämie, Hyperkalzämie, Serumgradient der Paraproteine, Osteolysen und renale Funktion) mit der Tumorzellmasse und führten danach eine Einteilung in drei Stadien durch. Die Prognose ist am günstigsten in Stadium I, am schlechtesten in Stadium III anzusehen, wobei insbesondere die Einschränkung der Nierenfunktion als prognostisch ungünstiger Faktor hervorgehoben wird (s. Tab. 1).

Tab. 1

Stadieneinteilung für das Plasmozytom nach Durie u. Salmon (40):

Stadium I: Niedrige Tumorzellmasse ($< 0,6 \times 10^{12}$ Zellen/ m^2)

Kriterien: Hb > 10 g%

Serumkalzium < 2 mmol/l

RÖ: normale Knochenstruktur oder

eine einzelne Osteolyse

IgG < 50 g/l oder

IgA < 30 g/l oder

Leichtketten im Urin < 1 g/24 h

Stadium II: Mittlere Tumorzellmasse ($0,6 - 1,2 \times 10^{12}$ Zellen/ m^2)

Kriterien: weder zu Stadium I noch II passend

Stadium III: Hohe Tumorzellmasse ($> 1,2 \times 10^{12}$ Zellen/ m^2)

Kriterien: Eines der folgenden:

Hb $< 8,5$ g%

Serumkalzium $> 3,0$ mmol/l

RÖ: multiple Osteolysen

IgG > 70 g/l oder

IgA > 50 g/l oder

Leichtketten im Urin > 12 g/24 h

Eine Stadienunterteilung geschieht nach der Nierenfunktion:

A: Serumkreatinin < 2 mg% oder Serumharnstoff < 30 mg%

B: Serumkreatinin > 2 mg% oder Serumharnstoff > 30 mg%

5.2 Die Paraproteine

Der Begriff der Paraproteine wurde von Aritz (3) als Bezeichnung für "abartige" Proteine, wie sie bei Plasmozytompatienten gefunden wurden, verwandt. Nach bisherigen Untersuchungen (33,34,35,47,68) unterscheiden sich die Paraproteine beim Plasmozytom oder der Makroglobulinämie Waldenström in ihrem molekularen Aufbau jedoch nicht von den physiologischen Immunglobulinen, wenn auch Abweichungen bekannt sind: So ist unter den L-Ketten der Paraproteine jeweils nur ein Typ vorhanden; auch kommen bei den γ G-Paraproteinämien nicht alle vier Subtypen, sondern nur zwei als Paraproteine vor (61).

Die Paraproteinämie entspricht als monoklonale Gammopathie einem klonusspezifischen Ausschnitt aus dem gesamten Immunglobulinspektrum. In der Serumelektrophorese zeigt sie sich als charakteristischer M-Gradient, d. h. als schmalbasige spitze und hohe Bande im Globulinbereich. Vereinzelt wurden auch biklonale Gammopathien beschrieben (8,80). Das Bence-Jones-Protein, das 1884 aufgrund seines besonderen physikalischen Verhaltens entdeckt wurde, war das erste bekannte defekte und somit atypische Immunglobulin. Die freien L-Ketten können monomer (MG 22 000), dimer (MG 44 000) (113), tetramer (MG 88 000) (67) oder als makromolekulare Polymere (76) vorkommen. Solomon u.a. beschrieben Halb-L-Ketten mit einem Molekulargewicht von 11 000 (149). Auch Plasma und Urin Gesunder weisen kleine Mengen freier L-Ketten auf (167), was zeigt, daß auch bei normalen Zellpopulationen die H- und L-Kettensynthese nicht immer ausgeglichen ist. Franklin (53) beschrieb als erster die H-Ketten-Paraproteine, freie Ketten vom Typ der Fc-Fragmente, die wie die Bence-Jones-Proteine in Serum und Urin der Patienten gefunden werden. Buxbaum u.a. (26) berichteten über den Nachweis von isolierten H-

sowie L-Ketten, bei denen es nicht zum Zusammenbau zu kompletten Ig-Molekülen kam. Andere Paraproteine wurden gefunden, die in ihrem Aufbau einem kompletten Halbmolekül entsprechen (137). Die Paraproteine können außer strukturellen auch funktionelle Abweichungen zu den Immunglobulinen aufweisen, wie den Verlust der Antikörpereigenschaften oder das Auftreten von bestimmten biologischen Aktivitäten (z. B. Temperaturinstabilität der Bence-Jones-Proteine, Ausfällung von Kryoglobulinen bei Kälte, Komplexbildung mit anderen Plasmaproteinen wie die Rheumafaktoraktivität) (122).

Paraproteine können grundsätzlich bei einer Vielzahl verschiedener Krankheitsbilder beobachtet werden. Die Einteilung der Paraproteinämien nach klinischen Gesichtspunkten kann in die obligate, fakultative und idiopathische Form erfolgen (60,90). Fakultative Formen finden sich z. B. bei Karzinomen und Leukämien; Paraproteinämien beim Plasmozytom oder der Makroglobulinämie Waldenström entsprechen der obligaten Form. Für die Häufigkeit der Paraproteinklassen beim Plasmozytom fand Pruzanski (130) bei einem Krankengut von 632 Plasmozytomen folgende Verteilung: IgG 60,9 %, IgA 19,3 %, Bence-Jones-Proteine 16,8 %, IgD 1,9 %, Doppelparaproteinämien 0,8 %, IgM 0,3 %. IgE-Plasmozytome wurden bisher nur in Einzelfällen beschrieben (93). Die Paraproteinklasse besitzt prognostische Bedeutung: So sollen IgG-Plasmozytome und kappa-Leichtketten-Plasmozytome einen günstigeren Verlauf zeigen, während IgD- und lambda-Leichtketten-Plasmozytome als äußerst aggressiv gelten (1,130). Durie und Salmon errechneten mit Hilfe von Messungen der Paraproteinsynthese und -abbaurate die Gesamtzellmasse und stellten fest, daß zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Regelfall mehr als 10^{12} Plasmozytomzellen im Körper vorhanden sind (44,138).

6. MATERIAL UND METHODIK

6.1 Patientengut

Es wurde das Sternalmark von 18 Plasmozytompatienten lichtmikroskopisch und von 8 Patienten zusätzlich elektronenmikroskopisch untersucht.

Gemäß der Stadieneinteilung von Durie und Salmon (44) lagen zum Untersuchungszeitpunkt folgende Stadien vor:

Stadium	IA	4 Patienten
Stadium	IIA	5 Patienten
Stadium	IIIA	7 Patienten
Stadium	IIIB	2 Patienten

Die Verteilung der Paraproteinklassen war wie folgt (die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die elektronenmikroskopisch untersuchten Fälle):

IgG	11 Patienten (5)
IgA	5 Patienten (2)
BJ-Proteine	2 Patienten (1)

6.2 Materialverarbeitung

Von dem durch Sternalpunktion gewonnenen Material wurde zunächst für die lichtmikroskopische Untersuchung ein Ausstrich angefertigt und dieser 24 Stunden getrocknet. Es erfolgte dann über 5 Minuten eine May-Grünwald-Färbung, darauffolgend eine 20minütige Färbung mit filtrierter Giemsa-Lösung, 1:10 verdünnt mit Pufferlösung (Kaliumhydrogenphosphat und Di-Natriumhydrogenphosphat-2-hydrat im Verhältnis 3:7).

In 5 Fällen wurde zusätzlich eine ATP-ase-Färbung n. Schubert u.a. (1965) durchgeführt.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurde das Knochenmarksaspirat in modifizierter Karnovsky-Lösung fixiert (3 % Glutaraldehyd, 3 % Paraformaldehyd und Natriumcacodylatpuffer); die Nachfixierung erfolgte in 1 % OsO_4 und Cacodylatpuffer (pH 7,2). Nachdem in aufsteigender Acetonreihe entwässert wurde, erfolgte die Einbettung in Mikropal.

Zur Orientierung wurden Semidünnschnitte (0,5 - 1 μm) angefertigt und mit 1 % wässriger Giemsa-Lösung mit Borzusatz gefärbt. Mittels desselben Gerätes - LBK Mikrotom - wurden dann gezielt Ultradünnschnitte hergestellt, auf Lochblenden aufgefangen und mit Uranylacetat und Bleiacetat nachkontrastiert. Die elektronenmikroskopische Untersuchung erfolgte mit dem Elmiskop I mit einer Strahlspannung von 80 KV bei einer Primärvergrößerung von 1 000 - 40 000.

7. ERGEBNISSE

7.1 Lichtmikroskopie

In den untersuchten Knochenmarksausstrichen fand sich ein Anteil an Plasmazytomzellen zwischen 20 und 90 %. In der Übersichtsvergrößerung zeigte sich ein mehr oder weniger uniformes Bild anstelle des "bunten" Bildes des normalen Knochenmarks, bedingt durch die ausgeprägte Proliferation der Plasmazytomzellen und die Verdrängung der übrigen Zellreihen. Häufig fanden sich mehrere Plasmazytomzellen dicht umeinander gruppiert (sog. "Cluster") (Abb. 2, 3, 4).

Die Einteilung nach dem Zelltyp geschah entsprechend dem Differenzierungsgrad in drei Gruppen:

1. differenziertes (reifzelliges) Plasmazytom
2. mäßig differenziertes Plasmazytom
3. undifferenziertes (unreifzelliges) Plasmazytom

Die reifzelligen Plasmazytome zeigten eher kleine Zellen mit exzentrisch gelegenen, schollig-grobmaschig strukturierten Kern und tiefblauem Zytoplasma. Die unreifen Plasmazytomzellen hatten einen größeren Zelldurchmesser, sehr große, runde, eher zentral gelegene Zellkerne und eine retikuläre Kernstruktur. Als mäßig differenziert wurden die Plasmazytomzellen bezeichnet, die entsprechend dieser morphologischen Kriterien eine Zwischenstufe zwischen reifen und unreifen Zellen darstellten.

Bei den 18 untersuchten Plasmazytompatienten fand sich in 6 Fällen ein differenziertes Plasmazytom. 8mal lag ein mäßig differenziertes, in 4 Fällen ein undifferenziertes Plasmazytom vor. In früheren Arbeiten wurde häufig eine Beziehung zwischen dem histologischen

Reifegrad der Plasmazytomzelle und dem produzierten Paraprotein gesucht. Dabei wurden morphologisch reife Plasmazytomzellen als charakteristisch für das IgG-Plasmazytom angesehen (71), während unreife Plasmazytomzellen häufiger Paraproteine vom Typ IgA oder Bence-Jones-Proteine produzieren sollen (71,131). Andere Autoren fanden jedoch keine Korrelation zwischen dem Reifegrad der Plasmazytomzellen und der Ig-Klasse der Paraproteine (92). Bei dem vorliegenden Patientengut konnte eine derartige Zuordnung ebenfalls nicht durchgeführt werden: Bei den 5 untersuchten IgA-Plasmazytomen handelte es sich in 3 Fällen um ein differenziertes, in 2 Fällen um ein mäßig differenziertes Plasmazytom; IgG-Plasmazytome waren in allen 3 Differenzierungsgruppen vertreten, bei den undifferenzierten Plasmazytomen immerhin in 3 von insgesamt 4 Fällen. Tabelle 2 verdeutlicht die Zuordnung von Fallzahlen und Ig-Klassen zum Differenzierungsgrad:

Tab. 2

Differenzierungsgrad	Fallzahl	Ig-Klasse
differenziertes Plasmazytom	6	3 IgA
		3 IgG
mäßig differenziertes Plasmazytom	8	2 IgA
		5 IgG
		1 BJP
undifferenziertes Plasmazytom	4	3 IgG
		1 BJP

Auffällig bei den lichtmikroskopisch untersuchten Präparaten war die ausgeprägte Polymorphie, zum einen bedingt durch das Auftreten unreifer Zellformen, zum anderen durch Reifungsstörungen oder Abbauförmungen wie vielkernige Riesenplasmazellen oder kleine pyknotische Zellen (Abb. 4, 5, 6, 7).

Ein recht häufiger Befund waren die Einschlusskörperchen im Zytoplasma, auch Russell-Körperchen genannt, die als kugelförmige Einschlüsse unterschiedlicher Größe sichtbar werden. Sie zeigen bei der Giemsa-Färbung eine blau-violette oder rosa Färbung; sie können auch während des Färbevorganges herausgelöst werden, so daß im Präparat lediglich Vakuolen wie ausgestanzte Löcher sichtbar werden (Abb. 8). Die zytoplasmatischen Säcke können sich erweitern und zusammenfließen und so das gesamte Zytoplasma ausfüllen; solche mit Russell-Körperchen gefüllten Zellen werden Mott-Zellen (oder Morula-Zellen) genannt. Bei stark ausgeprägten Mott-Zellen können Kern und Golgi-Apparat komprimiert und verformt werden, kann das Zytoplasma bis auf schmale Stege zwischen den Einschlüssen verschwunden sein (Abb. 9). Seltener als intrazytoplasmatische Einschlüsse waren Kerneinschlüsse bzw. -vakuolen zu finden (Abb. 8, 10); bei einer Patientin mit einem Bence-Jones-Plasmozytom stellten diese allerdings die auffälligste Veränderung dar: Hier betrug die Anzahl der Zellen mit Kernvakuolen über 70 %.

Bei den sogenannten "flaming cells" enthält das Ergastoplasma lösliches Protein von verminderter elektronenoptischer Dichte und von granulärer oder flockiger Erscheinung. "Flaming cells" konnten in den untersuchten Präparaten nicht gefunden werden. Von einigen Autoren (13,50,104) wurde eine geringere Kondensation

des Kernchromatins bei Plasmazytomzellen beschrieben, wodurch der Kern im Lichtmikroskop statt der typischen grobklumpigen Chromatinstruktur eine wolkige Struktur aufweist oder sogar ganz homogen erscheint. Derartige Veränderungen des Kernchromatins konnten auch in den vorliegenden Fällen gefunden werden (Abb. 6); des weiteren wurde bei reifen Plasmazytomzellen häufig ein deutlicher Nukleolus beobachtet.

7.2 Bildmaterial zur Lichtmikroskopie

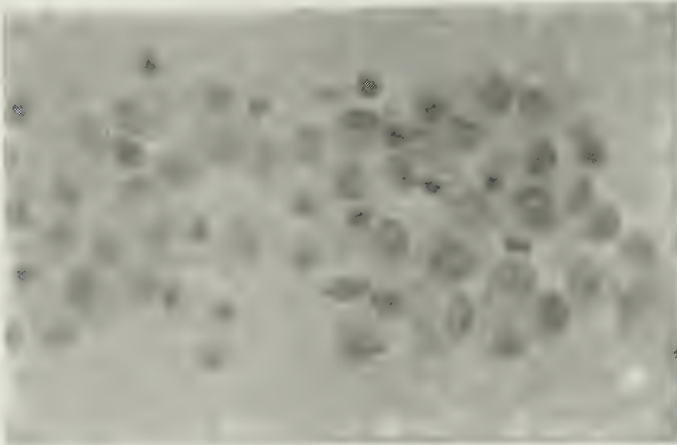


Abb. 2: Reifzelliges IgG-Plasmozytom mit deutlicher Polymorphie. Vergrößerung: 560 x

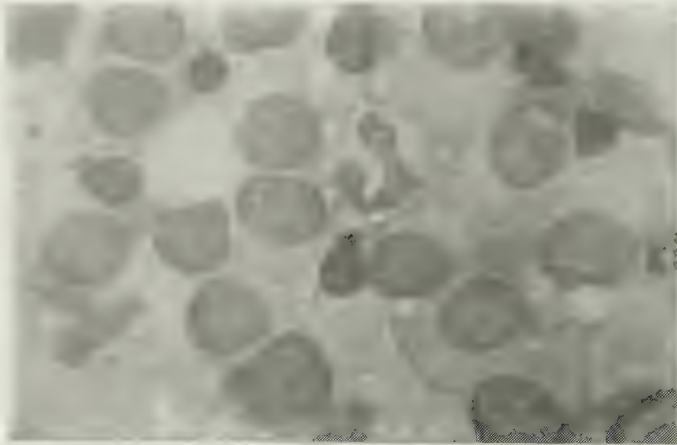


Abb. 3: Unreifzelliges IgG-Plasmozytom mit großen homogenen Kernen und Nukleolus und vereinzelt zytoplasmatischen Vakuolen. Vergrößerung: 880 x

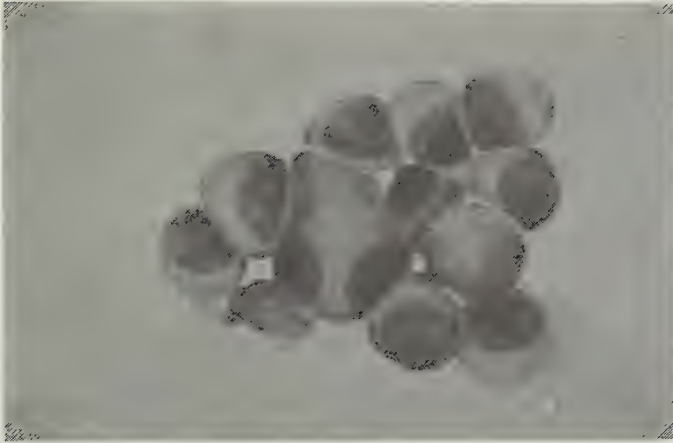


Abb. 4: Eher unreifzelliges IgG-Plasmozytom. In der Mitte eine zweikernige große Plasmozytomzelle, umgeben von Plasmozytomzellen mit großen, relativ unstrukturierten Kernen. Vergrößerung: 880 x

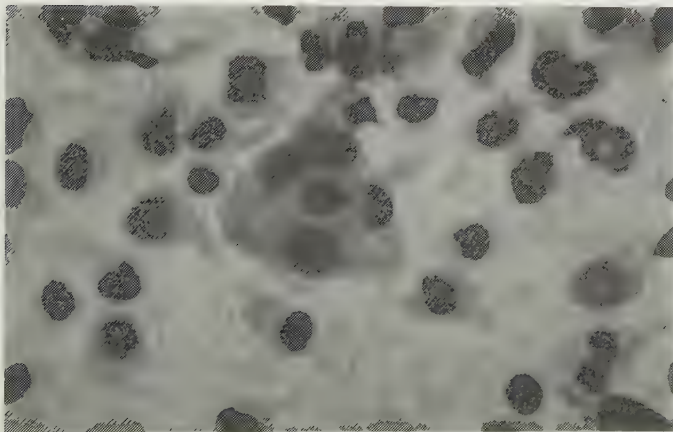


Abb. 5: Riesenplasmozytomzelle mit fünf Kernen und prominenten Nukleoli (IgA-Plasmozytom). Vergrößerung: 560 x

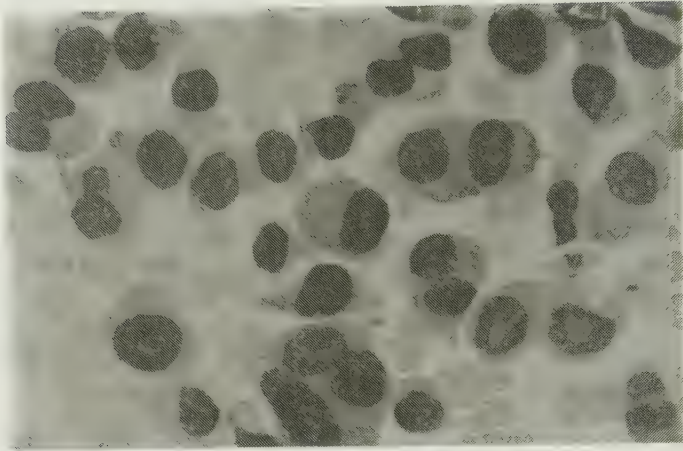


Abb. 6: Relativ reifzelliges IgA-Plasmozytom mit ausgeprägter Polymorphie und mehrkernigen Zellen. Vergrößerung: 560 x

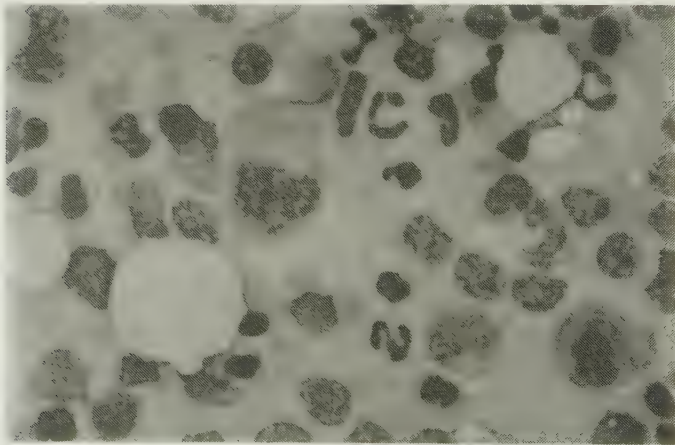


Abb. 7: Mehrkernige Riesenplasmozytomzelle mit zytoplasmatischen Vakuolen (IgG-Plasmozytom). Vergrößerung: 560 x

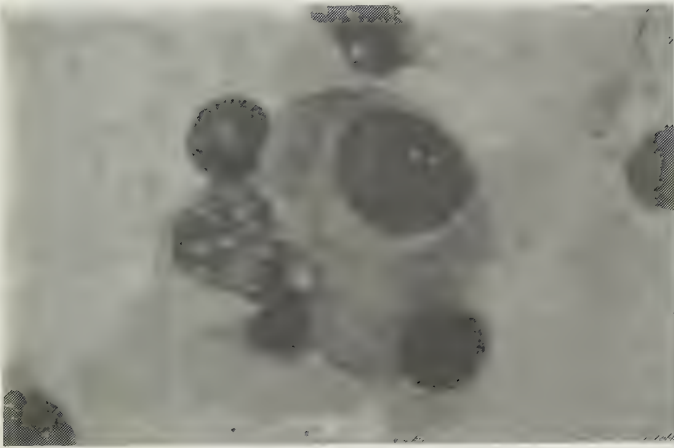


Abb. 8: Große Plasmazytomzelle mit intranukleären
Vakuolen (Bence-Jones-Plasmazytom).
Vergrößerung: 1200 x

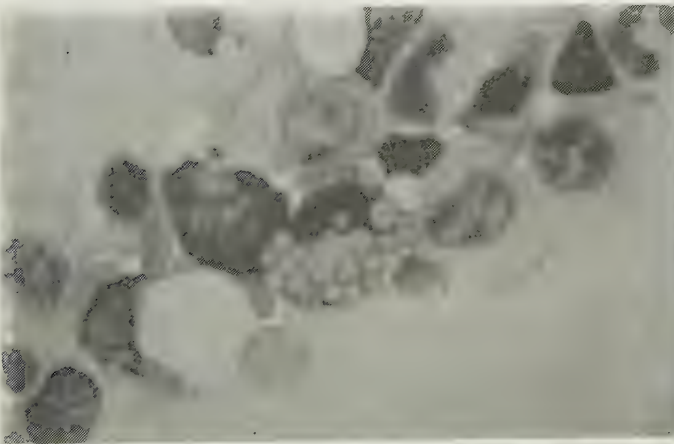


Abb. 9: Mott-Zelle beim IgG-Plasmazytom.
Vergrößerung: 880 x



Abb. 10: ATP-ase-Färbung (nach Schubert u.a. (165)).
Zwei ATP-ase-negative Plasmazytomzellen mit
zytoplasmatischen und intranukleären Vakuolen
(IgA-Plasmazytom). Vergrößerung: 880 x

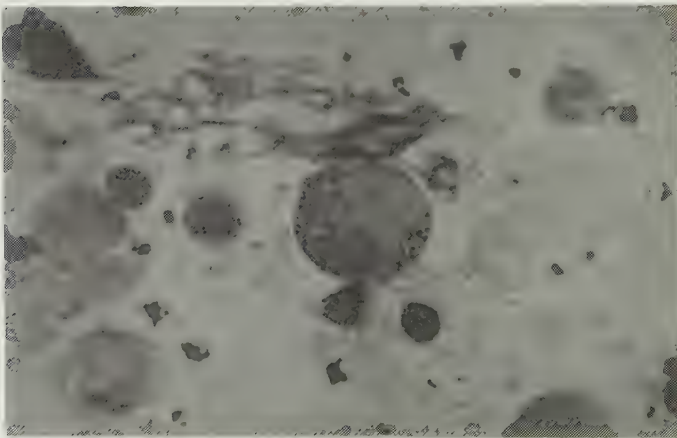


Abb. 11: ATP-ase-positive Plasmazytomzelle (IgG-
Plasmazytom). Vergrößerung: 880 x

7.3 Ultrastruktur der Plasmazytomzelle

Elektronenmikroskopisch untersucht wurden die Sternalpunktate von 8 Plasmazytompatienten; hierbei handelte es sich in 5 Fällen um ein IgG-Plasmazytom, zweimal lag ein IgA-Plasmazytom und einmal ein Bence-Jones-Plasmazytom vor.

Die untersuchten Plasmazytomzellen zeigten keine charakteristischen morphologischen Unterschiede bei den einzelnen Paraproteinklassen, wobei die vorliegende geringe Fallzahl sowie die Verteilung der Ig-Klassen eine statistisch relevante Aussage sicherlich nicht zulassen. In der Literatur wurden von einigen Autoren für das IgA-Plasmazytom typische morphologische Auffälligkeiten wie das Auftreten sog. "flaming cells" und intranukleärer PAS-positiver Einschlüsse beschrieben (22, 102, 124). Bei den hier untersuchten 5 IgA-Plasmazytomen, wovon in zwei Fällen auch eine elektronenmikroskopische Untersuchung durchgeführt wurde, wurden keine "flaming cells" gefunden; die Plasmazytomzellen unterschieden sich weder hinsichtlich des ER-Typs noch der übrigen Zellorganellen von den Plasmazytomzellen anderer Ig-Klassen. Ebenso zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Auftreten bestimmter Zellformen und dem Stadium der Erkrankung.

Das endoplasmatische Retikulum ist als Ort der Proteinsynthese in proteinsezernierenden Zellen stark entwickelt; dies gilt für die reife Plasmazelle wie auch für die Plasmazytomzelle. Entsprechend fand sich bei den untersuchten Plasmazytompatienten durchweg ein außerordentlich entwickeltes ER mit teilweise dilatierten Schläuchen (Abb. 12, 14, 16). In ihrer Studie über

die Ultrastruktur der Plasmazytomzelle beschrieben Maldonado u.a. (104) sechs morphologische Typen des ER:

1. den lamellären Typ
2. den leicht dilatierten Typ
3. den deutlich dilatierten Typ
4. den globulär dilatierten Typ
5. den "flaming-cell"-Typ
6. Zellen mit Einschußkörperchen

Entsprechend dieser Einteilung überwog in den vorliegenden Fällen die lamelläre vor der geringgradig dilatierten Form; dies entspricht den Ergebnissen Maldonado u.a. In der Literatur wurde auch von Plasmazytomzellen mit nur spärlich entwickeltem ER berichtet (14), wobei es sich überwiegend um Zwischenstufen zwischen Lymphozyten und Plasmazellen handeln dürfte (105). Ein anderer neuerer Befund waren schleifenförmig gelegene ER-Schläuche sowie konzentrisch angeordnete Lamellen (153). Derartig ausgebildetes ER konnte bei den hier untersuchten Plasmazytompatienten nicht gefunden werden. Ein häufiger Befund in allen untersuchten Präparaten waren elektronenoptisch dichte Einschußkörperchen unterschiedlicher Größe, die innerhalb der Membranen des LR lagen (Typ 6 nach Maldano) (Abb. 17, 18). Diese sog. Russell-Körperchen finden sich sowohl bei gesunden Personen, besonders bei reaktiver Plasmazytose, als auch beim Plasmazytom (13). Durch das Elektronenmikroskop wurden sie als akkumuliertes Material innerhalb der Säcke des ER identifiziert (116); mit Hilfe der Immunfluoreszenz wurde nachgewiesen, daß dieses Material aus Gammaglobulinen besteht. Das akkumulierte Material kann statt amorph auch kristallin sein und im Ergastoplasma in Nadel-, Spindel-, Stäbchen- oder Sichelform vorliegen. Diese Kristalle zeigen die gleichen cytochemischen und immunchemischen Reaktionen wie

die Russell-Körperchen (13). Bei einem Patienten mit einem IgG-Plasmozytom fanden sich derartige kristalline Strukturen innerhalb eines Schlauchsystems (Abb. 19). Andere Kristalle, deren Natur noch ungeklärt ist, wurden in malignen Plasmazellen, aber auch bei benignen Gammopathien gefunden (83,154). Diese Kristalle befanden sich nicht innerhalb des Schlauchsystems des ER, besaßen auch keine (immunchemisch nachweisbare) Immunglobulinstruktur. Suzuki u.a. (157) fanden bei einem Plasmozytompatienten in 90 % der Plasmozytomzellen kristalline Strukturen, die einzeln oder zu zweit von einer glatten Membran, ähnlich der der Golgi-Vesikel, umgeben waren. Sie vermuteten, daß diese Kristalle aus zerstörten und daher nicht mehr mit den üblichen Nachweismethoden erfaßbaren Immunglobulinen bestanden. Von virusähnlichen Partikeln in Plasmozytomzellen wurde von Sorensen (151) berichtet; Zucker-Franklin u.a. (182) fanden ebensolche in vielen Zellen bei einem Patienten mit Schwerer-Ketten-Krankheit vom γ -M-Typ. Diese Befunde sind jedoch sehr selten und werden von einigen Autoren (50) als ein frühes Stadium in der Entwicklung der Russell-Körperchen angesehen.

Ein besonderer Befund war ein von einer doppelten Membran umgebener Einschluß von nahezu fünfeckiger Gestalt und einem Inhalt unterschiedlicher elektronenoptischer Dichte bei einer Patientin mit einem IgA-Plasmozytom (Abb. 20), wobei es sich möglicherweise um amyloide Strukturen handeln könnte. Fibrillen unbekannter Zusammensetzung im Zytoplasma von malignen Plasmazellen wurden von mehreren Autoren beschrieben (10,150); Zucker-Franklin u.a. (181) berichteten von Fibrillen nahe dem Golgi-Apparat, die aufgrund von histochemischen und Immunfluoreszenzuntersuchungen als Amyloid angesehen wurden. Amyloidfibrillen als intrazytoplasmatische Einschlüsse wurden auch von Kjeldsberg u.a. (91)

beschrieben, wobei als Bildungsort der Golgi-Apparat und die Lysosomen vermutet wurden. Die Ergebnisse von Glenner u.a. (57,58), die durch Proteolyse von Bence-Jones-Eiweißen in vitro Amyloidfibrillen "synthetisier-ten", führten zu der Annahme, daß zumindest für das Amyloidprotein vom Typ B die Leichtketten der Immunglobuline die löslichen Vorstufen darstellen.

Der Golgi-Apparat in den untersuchten Plasmazytomzellen war gut entwickelt (Abb. 21). Teilweise fiel eine Strukturunruhe auf mit unterschiedlicher Ausrichtung der Lamellen, Vesikel und Vakuolen (Abb. 15). Ein häufiger Befund waren elektronendichte Granula innerhalb des Golgi-Apparates, umgeben von einer glatten Membran (Abb. 15). Diese Granula werden auch in der Literatur beschrieben (12), wobei einige den Lysosomen entsprechen sollen (29).

Veränderungen der Mitochondrien betrafen Anzahl, Größe und Form. Meist waren sie nahe der Golgi-Region zu finden, konnten jedoch sehr zahlreich und dann über das ganze Zytoplasma verteilt sein (Abb. 13). In der Regel zeigten sie eine ovale oder Kugelform, es fanden sich jedoch auch Mitochondrien von länglich gestreckter Gestalt oder Keulenform (Abb. 16). Diese Veränderungen entsprechen den Beobachtungen in der Literatur; hier wurde zudem eine ungewöhnliche Anordnung der Cristae beschrieben (12) sowie von akkumuliertem Material amorpher Erscheinung und unbekannter Zusammensetzung berichtet (29).

Die Kerne der Plasmazytomzellen waren meist sehr groß und häufig zentral gelegen (Abb. 12); in der Regel waren sie rund bis oval, gelegentlich fanden sich Unregelmäßigkeiten in der Kernkontur sowie gelappte Kerne. Die Chromatinstuktur zeigte alle Übergänge von fast homogen erscheinendem Chromatin zu unterschiedlich dichten Chromatinklumpen (Abb. 13, 21). Nukleoli, unterschiedlich groß und kompakt, fanden sich häufig in Plasmazytomzellen (Abb. 21); vereinzelt waren auch zwei Nukleoli zu sehen (Abb. 17). Ein weiterer Befund waren intranukleäre Einschlüsse, die den im Zytoplasma gefundenen Russell-Körperchen ähnlich waren (Abb. 17); solche Einschlüsse werden auch in der Literatur bei Plasmazytomen beschrieben. Graham und Bernier (63) faßten Kernveränderungen, die sie nur bei malignen Plasmazellen fanden, unter dem Begriff der Kerndysplasie zusammen; hierzu zählten deutliche Veränderungen der Kernkontur, extrem große Nukleoli und intranukleäre Einschlüsse. Intranukleäre Einschlusskörperchen wurden zunächst als Besonderheit beim IgA-Plasmazytom beschrieben (124), später jedoch auch bei Plasmazytomen anderer Ig-Klassen gefunden (12,22,42,152). Einige dieser Einschlüsse entsprechen lediglich tangential angeschnittenen Invaginationen der Kernmembran (50,145), andere zeigen sich als osmiophile Kügelchen von 1-2 µm Durchmesser, die einzeln oder zu mehreren von einer einfachen Membran umgeben sind (22,103). Joshua u.a. (85) unterschieden zwei Typen von intranukleären Einschlüssen: einmal dichte, stark osmiophile Einschlusskörperchen ähnlich den Russell-Körperchen, zum zweiten sich nicht oder nur schwach anfärbende und gering osmiophile Einschlüsse. Mit Hilfe der Immunfluoreszenz konnte der Immunglobulincharakter dieser Einschlüsse nachgewiesen werden. Brittin u.a. (22) hielten den Zellkern selbst für den Ursprungsort der intranukleären

Einschlüsse; nach neueren Untersuchungen (25,42) handelt es sich jedoch um akkumuliertes Ig-Material aus den Zisternen des ER, das durch eine Invagination in den Kern aufgenommen wird.

An der Zelloberfläche der Plasmazytomzellen waren des öfteren "Mikrovilli" zu erkennen (Abb. 23, 24), Zytoplasmaausläufer unterschiedlicher Größe, möglicherweise als Ausdruck eines aktiven Sekretionsprozesses. Des weiteren war auffällig das oft enge Aneinanderliegen mehrerer Zellen (Abb. 22), wobei nahezu kein interzellulärer Zwischenraum zu erkennen war.

7.4 Bildmaterial zur Elektronenmikroskopie

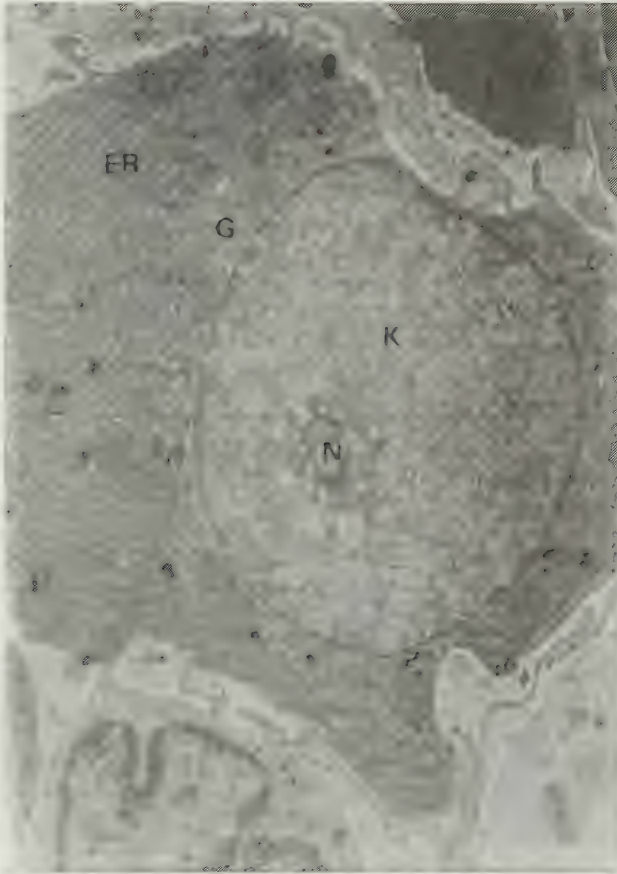


Abb. 12: IgG-Plasmozytomzelle mit großem Kern (K) und Nukleolus (N), reichlich rauhem endoplasmatischem Retikulum (ER) und gut ausgebildetem Golgi-Apparat (G). Vergrößerung: 20 000 x

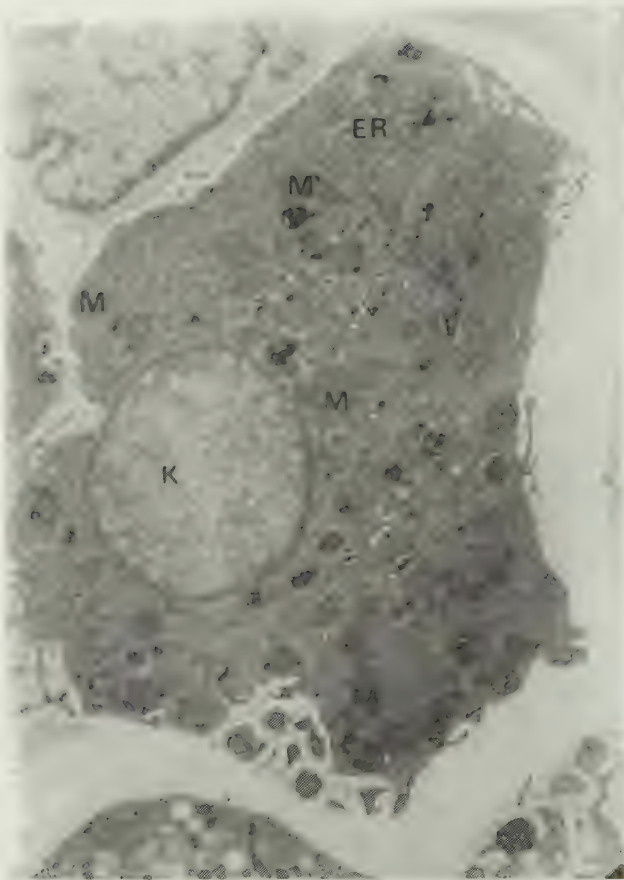


Abb. 13: IgG-Plasmozytomzelle mit teilweise gering dilatierten Schläuchen des rauen ER (ER), zahlreichen Mitochondrien (M) und unterschiedlicher Größe und Form. Kern (K) ohne Nukleolus. Vergrößerung: 18 000 x

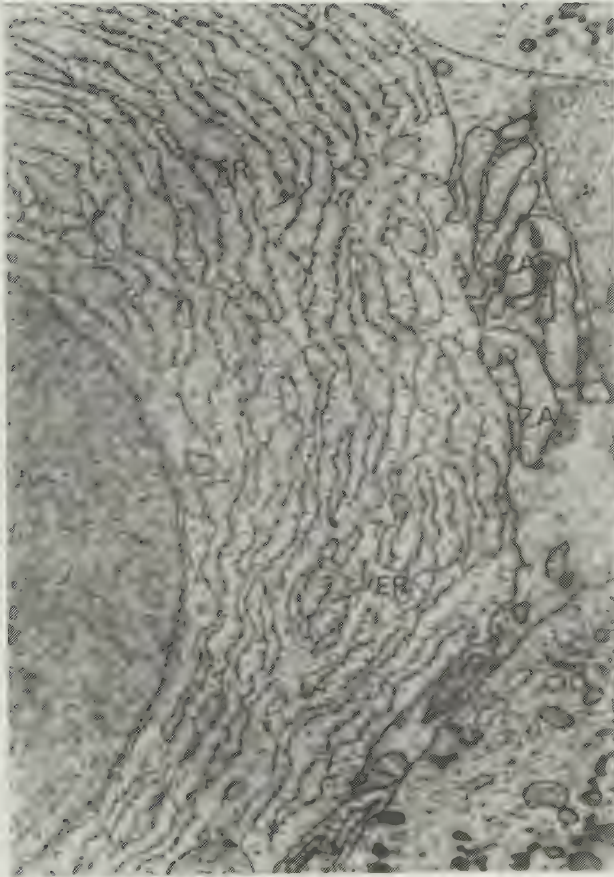


Abb. 14: Rauhes ER (ER) mit unterschiedlich stark dilatierten Schläuchen bei einer IgA-Plasmozytomzelle. Lokale z.T. quer getroffene Zytoplasmaaussackungen (ZA). Vergrößerung: 48 000 x

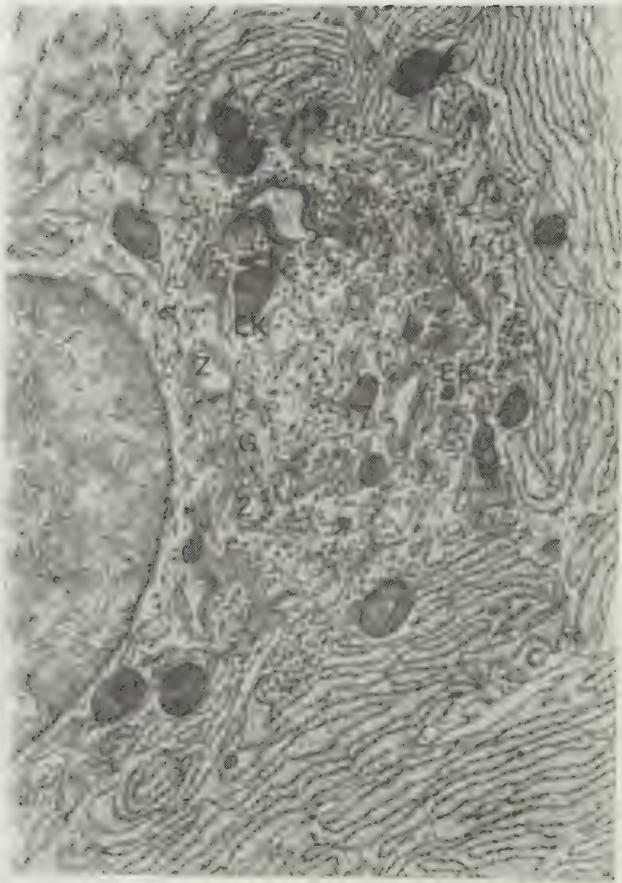


Abb. 15: IgG-Plasmozytom. Prominenter Golgi-Apparat (G) mit Einschlusskörperchen (EK) und dilatierten Zisternen (Z). Vergrößerung: 40 000 x

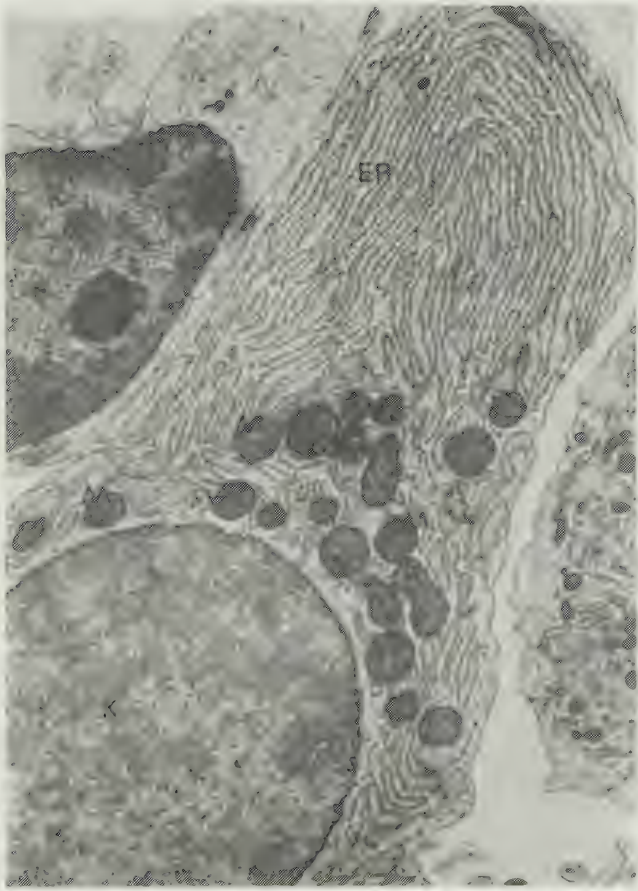


Abb. 16: IgG-Plasmozytomzelle mit reichlich rauhem ER (ER) und vielen Mitochondrien (M) unterschiedlicher Größe und Form. Großer exzentrisch gelegener Kern (K). Vergrößerung: 24 000 x

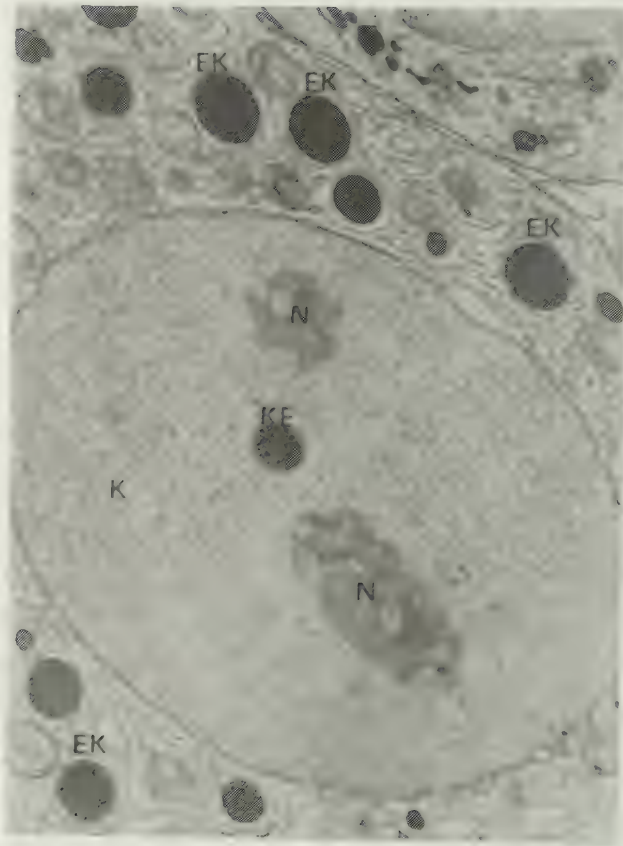


Abb. 17: IgG-Plasmozytomzelle mit vielen Russell-Körperchen (EK) und einem intranukleären Einschuß ohne sichtbare umgebende Membran (KE). Großer Kern (K) mit zwei Nukleoli (N) und homogener Chromatinstruktur. Vergrößerung: 40 000 x



Abb. 18: Vergrößerte Darstellung der Russell-Körperchen. Die Einschlüsse (EK) liegen deutlich innerhalb des Schlauchsystems des ER. Daneben Mitochondrien (M). Vergrößerung: 100 000 x

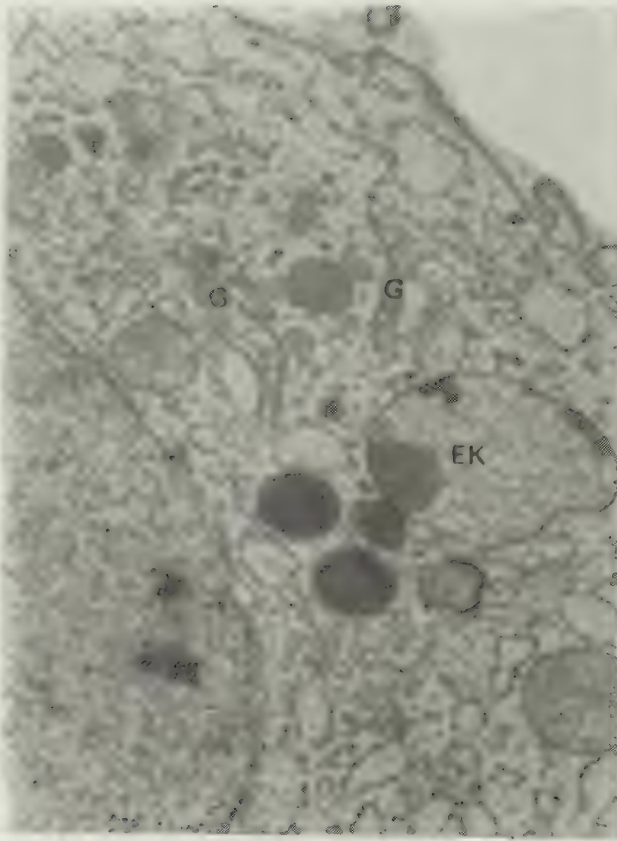


Abb. 19: Einschlusskörperchen (EK) bei einem IgG-Plasmozytom mit z.T. isodenser, z.T. kristalliner Struktur bei filamentärer Grundstruktur. Der Golgi-Apparat (G) zeigt dilatierte Zisternen. Vergrößerung: 50 000 x

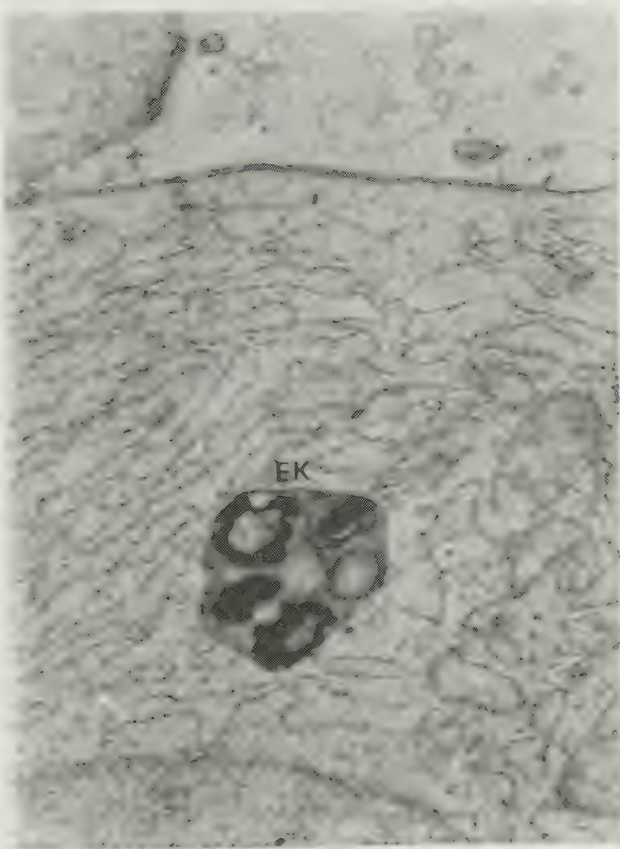


Abb. 20: IgA-Plasmozytom. "Multiple-vesicle-body": Einschlußkörperchen (EK) mit unterschiedlich elektronendichten Strukturen innerhalb einer doppelten Membran. Vergrößerung: 48 000 x

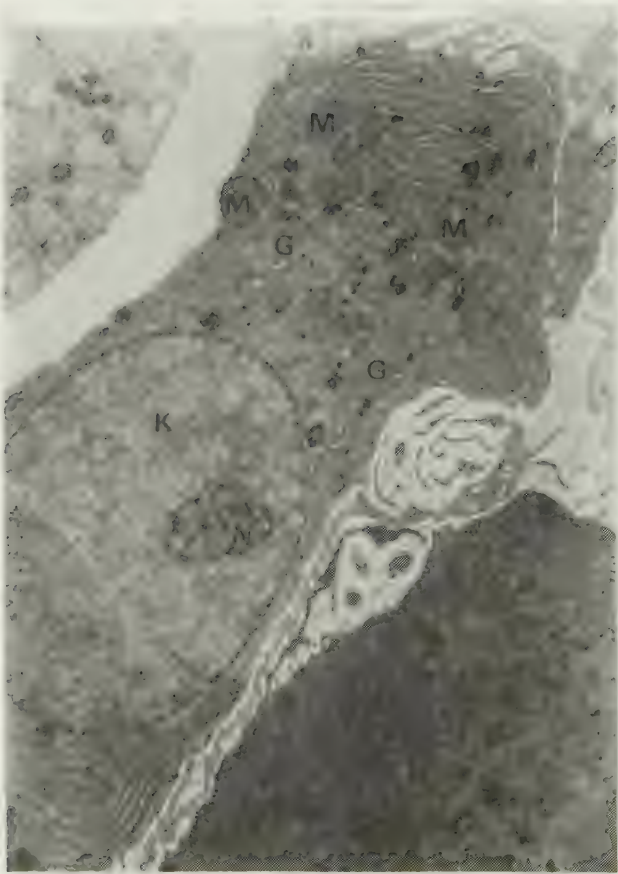


Abb. 21: Bence-Jones-Plasmozytomzelle. Prominenter Golgi-Apparat (G), Mitochondrien (M), Kern (K) mit einem Nukleolus (N). Vergrößerung: 20 000 x

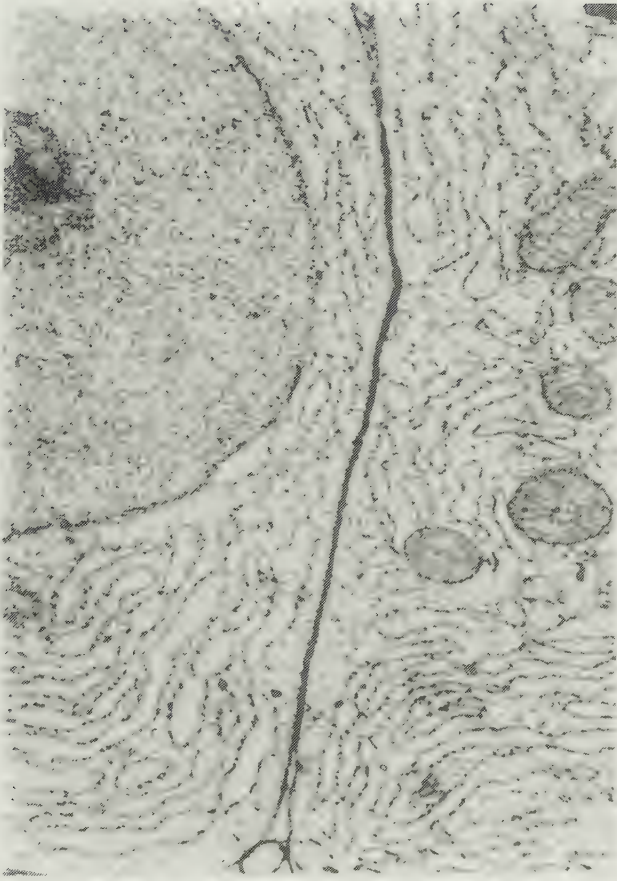


Abb. 22: Grenzfläche zweier dicht aneinanderliegender Plasmazytomzellen (IgG-Plasmazytom). Vergrößerung: 48 000 x



Abb. 23: Zytoplasmmausläufer (ZA) und Invagination (I) bei einer IgG-Plasmozytomzelle. Teilweise dilatierte Schläuche des rauhen ER (ER). Vergrößerung: 48 000 x



Abb. 24: Zytoplasmaausläufer (ZA) an der Zell-
peripherie. Vergrößerung: 48 000 x

8. DISKUSSION

8.1 Diagnostik beim Plasmozytom

Eine Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark kann als Ausdruck einer Stimulation des Immunsystems bei vielen akuten und chronischen Infektionen auftreten; bei Zahlen über 15 bis 20 % kann jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit ein Plasmozytom angenommen werden, insbesondere wenn bei wiederholten Sternalmarksuntersuchungen eine Zunahme der Zellzahl sowie weitere klinische Veränderungen zu finden sind. Für die morphologische Diagnose des Plasmozytoms ist die Untersuchung des durch Punktion oder Biopsie gewonnenen Knochenmarks unbedingte Voraussetzung. Der Befund muß jedoch immer im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik und den Labordaten gesehen und ausgewertet werden. Wichtige Kriterien sind hierbei die Paraproteinämie, die häufig auftretenden Skelettveränderungen, die Verminderung der polyklonalen Immunglobuline; zusätzliche Hinweise können zytochemische Untersuchungen und die Chromosomenanalyse liefern. Von der "Acute Leucemia Group B" wurden die folgenden Kriterien für die Diagnose des Plasmozytoms aufgestellt (1):

- A. 1. Über 10 % Plasmazellen im Knochenmark
- 2. ein Plasmazelltumor
- B. 1. oder 2. gemeinsam mit einem der folgenden Kriterien:
 - a) Paraprotein im Serum
 - b) Paraprotein im Urin
 - c) Plasmazellen im peripheren Blut
 - d) typische lytische Knochenherde, aber nur, wenn 1. über 30 % beträgt.

8.2 Morphologische Kriterien für die maligne Plasmazelle

Es stellt sich hier einmal die Frage nach bestimmten morphologischen Charakteristika der Plasmazytomzelle, zum zweiten, inwieweit bestimmte morphologische Merkmale charakteristisch sind für die einzelnen Paraproteinklassen.

Paraskevas u.a. (124) berichteten über das Auftreten von "flaming cells" und intranukleären PAS-positiven Einschlüssen, die bei IgA-Plasmazytomen, nicht aber bei Plasmazytomen anderer Ig-Klassen vorkamen; des weiteren fanden sich besonders große Zelldurchmesser und kleinere Zellkerne. Diese Beobachtungen wurden von Maldonado u.a. (102) sowie Brittin u.a. (22) bestätigt. In neueren Untersuchungen von Fisher und Zawadzki (50) sowie anderen Autoren (63,104,180) fand sich jedoch wie auch bei den hier untersuchten Plasmazytomen keine Korrelation von bestimmten morphologischen Merkmalen mit den einzelnen Paraproteinklassen. Für die sog. nicht-sezernierenden Plasmazytome wurden in der Literatur keine einheitlichen morphologischen Veränderungen beschrieben. Azar u.a. (7) konnten bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen bei 7 Patienten keinerlei Unterschiede zu den sezernierenden Plasmazytomen feststellen. Andere Autoren beschrieben das gehäufte Vorkommen von "flaming cells" (51,69,79) oder fanden einen nur gering entwickelten Golgi-Apparat (55) oder ein nur spärlich entwickeltes ER (105).

Viele licht- und elektronenmikroskopisch sichtbare Auffälligkeiten wurden bisher bei Plasmazytomzellen beschrieben, die auch bei benignen Gammopathien gefunden werden und daher nur begrenzten diagnostischen Wert besitzen. Hierzu gehören in erster Linie die unter dem

Sammelbegriff des Pleomorphismus beschriebenen Veränderungen hinsichtlich Zellgröße, -form, -anfärbbarkeit sowie der Ausbildung der Zellorganellen (21,102,150). Es zählen dazu die Riesenplasmazellen, die zwei- und mehrkernig sein können, oder die relativ häufig auftretenden Einschlusskörperchen ebenso wie kristalline Strukturen (13,63,64,173).

Als äußerst "plasmozytomverdächtig" gelten Veränderungen, die unter dem Sammelbegriff der Kern- bzw. Zytoplasma-dysplasie zusammengefaßt werden können, also Veränderungen der Kernstruktur mit deutlichen Unregelmäßigkeiten der Kernkontur, intranukleäre Einschlüsse sowie das Vorhandensein von sehr großen Nukleoli (63). Bei der Dysplasie des Zytoplasmas geht es vorwiegend um morphologische Veränderungen des ER, wie auffällig veränderte Anordnung der Membranen, eine deutliche Verminderung des ER oder das unvollkommene Anhaften der Ribosomen an der Membran. Bei den Mitochondrien gehören hierzu die deutlich vermehrte Anzahl, abnorme Größe und Form sowie veränderte Anordnung der Cristae (39,63,102). Als ein wichtiges Merkmal der Plasmozytomzelle gilt heute das Vorhandensein der sog. Kern-Plasma-Reifungsdissoziation. Das Zytoplasma ist hierbei gut entwickelt mit allen Zeichen der Reife im Gegensatz zum Zellkern, der eher unreif erscheint. In normalen Plasmazellen ist die Entwicklung vom Plasmablasten zur reifen Plasmazelle begleitet von einer Abnahme der Nukleolusgröße. Ein stark entwickelter Nukleolus ist normalerweise typisch für die noch unreife Plasmazelle (147) und spricht für eine aktive RNA-Synthese in der reifen Plasmozytomzelle im Gegensatz zur normalen reifen Plasmazelle, in der die RNA-Synthese im Laufe der Zellreifung eingestellt wird (140). Turesson (163) verglich Kern und Nukleolus bei Patienten mit benigner und maligner Plasmazellprolife-

ration; er fand bei Plasmazytomzellen eine deutliche Vergrößerung der Kerne und Nukleoli, außerdem eine erhöhte Nukleolus/Nukleus-Relation. Auch schien ein Zusammenhang zwischen der Größe des Nukleolus und dem Krankheitsverlauf zu bestehen. Smetana u.a. (146) fanden in malignen Plasmazellen große kompakte Nukleoli, die auch während der Mitose bestehen bleiben konnten: Zahlreiche mitotische Plasmazytomzellen enthielten Nukleoli oder deren Fragmente.

Insgesamt gesehen liegt ein eindeutiges morphologisches Malignitätskriterium für die Plasmazytomzelle derzeit nicht vor. Die maligne Plasmazelle zeigt jedoch zahlreiche Veränderungen, die besonders im Falle der Häufung als äußerst plasmazytomverdächtig anzusehen sind. Hierzu zählt als wichtigstes Merkmal die Kern-Plasma-Reifungsdissoziation.

8.3 Differentialdiagnose der Paraproteinämien

Durch vermehrte Anwendung der Serumelektrophorese wird heute häufiger die sogenannte benigne, essentielle monoklonale Gammopathie diagnostiziert. Definitionsgemäß handelt es sich um eine Paraproteinämie ohne morphologisches Substrat und klinische Krankheitsmanifestation (168). Bis auf wenige Fälle bei Kindern (32) tritt sie oberhalb des 50. Lebensjahres auf (60), mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeit und beträgt nach Axelsson u.a. (6) im 8. Lebensjahrzehnt 2 %.

Die fakultative oder symptomatische Paraproteinämie tritt in Begleitung unterschiedlicher Erkrankungen wie Karzinomen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen etc. auf.

Sie läßt sich erklären als Folge eines chronischen antigenen Reizes, wobei ein stimulierter Zellklon eine begrenzte Autonomie erreicht hat. Benigne essentielle monoklonale Gammopathie und fakultative Gammopathie werden zusammengefaßt unter dem Begriff der nicht-obligaten Paraproteinämien (112). Dagegen abzugrenzen ist die obligate Paraproteinämie, wie sie beim Plasmazytom und bei der Makroglobulinämie Waldenström vorkommt.

Für die Unterscheidung von obligater und nicht-obligater Paraproteinämie werden verschiedene Kriterien herangezogen, wobei die Beobachtung über einen mehrmonatigen Zeitraum notwendig ist. Wichtige diagnostische Parameter sind die BSG, das Verhalten der Paraproteinproduktion im Verlauf der Erkrankung, der Gehalt der übrigen Immunglobuline ("background immunoglobulins") und eine eventuell vorhandene Bence-Jones-Proteinurie (70,90,115). Für eine nicht-obligate Paraproteinämie sprechen eine nicht oder nur leicht erhöhte BSG, ein Anstieg der Paraproteinmenge innerhalb eines Jahres um nicht mehr als 0,5 g/100 ml und eine normale Konzentration der nicht zur Paraproteinklasse gehörenden Immunglobuline. Zeichen für eine obligate Paraproteinämie sind BSG-Erhöhungen über 50 mm in der ersten Stunde und höher, eine deutliche Zunahme der Paraproteinmenge innerhalb eines Jahres und eine erhebliche Erniedrigung mindestens eines der übrigen Immunglobuline innerhalb von 9 bis 12 Monaten, außerdem eine Bence-Jones-Proteinurie, eine Zunahme der Plasmazellen im Knochenmark um mehr als 20 % sowie das Auftreten röntgenologisch nachweisbarer Skelettveränderungen (90,126).

8.4 Skelettläsionen beim Plasmozytom

Der Knochenschmerz ist das häufigste subjektive Symptom beim Plasmozytom, wird jedoch sehr häufig über lange Zeit fehlgedeutet; nicht selten treten Spontanfrakturen auf, meist aber erst im fortgeschrittenen Stadium und bei unbehandelten Patienten. Charakteristische röntgenologische Zeichen beim Plasmozytom sind die meist multiplen, scharf begrenzten osteolytischen Defekte entsprechend dem herdförmigen bzw. knotigen Wachstum der Plasmozytomzellen. Andere röntgenologische Manifestationsformen sind eine diffuse strähnige Osteoporose oder zystische seifenblasenähnliche oder wabige Strukturen (95); selten sind osteosklerotische Veränderungen zu finden (158,169). Häufig betroffen ist die Schädelkapsel; andere bevorzugte Lokalisationen sind Wirbelsäule, Rippen, Becken, Femur und Humerus (71,95). Im Gegensatz zu diesem klassischen zentralen Typ des Plasmozytoms wurde auch ein peripherer Typ beschrieben, bei dem der Knochenbefall ausschließlich das Gliedmaßenskelett und hier vorwiegend die kurzen Röhrenknochen der Finger und Zehen sowie die Hand- und Fußwurzelknochen betraf, während Stammskelett und Schädel defektfrei waren (164).

Eine Erklärung für die Skelettläsionen beim Plasmozytom und die häufig gefundene Hyperkalzämie könnte die Tatsache sein, daß die Plasmozytomzellen außer den Paraproteinen auch andere Substanzen von patho-physiologischer Bedeutung sezernieren: unter anderem ein Polypeptid, das die Osteoklasten aktiviert und eine Ca-Mobilisation aus dem Knochen bewirkt (118).

8.5 Oberflächenmarker der B-Zellen beim Plasmozytom

Beim Plasmozytom findet sich eine Verminderung der polyklonalen Immunglobuline und als Ausdruck der Schwäche der humoralen Immunität eine erhöhte Infektionsanfälligkeit. Neben einer erhöhten Abbaurate ist ein wichtiger Faktor hierfür die verminderte Synthese aller normalen Immunglobuline (40). Die Hemmung der Immunglobulinsynthese über den Feedback-Mechanismus durch den hohen Paraproteinanteil ist als Erklärung sicherlich nicht ausreichend, da auch bei den sogenannten "nicht-sezernierenden" Plasmozytomen ein Antikörpermangelsyndrom auftritt. Vergleichende Untersuchungen bei Plasmozytompatienten und Patienten mit benigner monoklonaler Gammopathie ergaben deutliche Unterschiede im prozentualen Anteil der im Blut zirkulierenden B-Lymphozyten mit normalen Oberflächenimmunglobulinen (d. h. von polyklonalem Charakter). Während sich bei Patienten mit benigner monoklonaler Gammopathie Werte vergleichbar mit denen von Normalpersonen fanden, zeigten Plasmozytompatienten im allgemeinen eine deutliche Verminderung der B-Lymphozyten mit normalen Oberflächenimmunglobulinen. Gleichzeitig konnte ein entsprechend großer Anteil an Lymphozyten mit einem monoklonalen Oberflächen-Ig nachgewiesen werden, das in seiner idiosyncratischen Spezifität dem vorliegenden Paraprotein entsprach (31,100,111).

Eine Erklärung für diesen Befund ist nach neueren Untersuchungen (15,56,72) in einer RNA-enthaltenden Substanz zu sehen, die von Plasmozytomzellen produziert und in das Plasma abgegeben wird. Diese Substanz soll eine Transformation der Oberflächenstruktur der B-Lymphozyten im Sinne der Ausbildung von monoklonalen Oberflächenimmunglobulinen bewirken, wodurch die Antwort auf eine antigene Stimulation nicht mehr möglich ist.

Eine zweite Hypothese geht von dem Vorhandensein einer makrophagenähnlichen Suppressorzelle aus, die, auf noch ungeklärte Weise vom Plasmazelltumor aktiviert, einen immunsuppressiven Faktor produziert, durch den die B-Zelldifferenzierung zur immunglobulinproduzierenden Plasmazelle unterdrückt wird (23,88,93).

8.6 Chromosomenanalyse beim Plasmozytom

Von Bottura und Mitarbeitern (18) wurde erstmals über chromosomale Anomalien bei Gammopathien vom Typ Morbus Waldenström berichtet. Später durchgeführte Chromosomenuntersuchungen bei obligaten Paraproteinämien (17,78, 87,99) ergaben zwar gehäuft Abweichungen vom normalen Chromosomenmuster beim Plasmozytom, jedoch fanden sich keine krankheitsspezifischen Veränderungen. Die sehr uneinheitlichen Chromosomenbefunde umfaßten strukturelle Anomalien, wie z. B. Riesenchromosomen, Ringchromosomen oder azentrische Fragmente, sowie numerische Anomalien wie Überzählige oder fehlende Chromosomen. Auch die neueren Chromosomenuntersuchungen bei Mausplasmozytomen (98,144) erlauben nicht, eine Korrelation von spezifischen chromosomalen Mustern mit bestimmten Gammopathieformen herzustellen. Hellriegel (73) berichtete über einen hohen Prozentsatz von Aneuploidien beim Plasmozytom sowie über das gehäufte Auftreten (30 %) von akrozentrischen Markerchromosomen, die mit der Banding-Technik als 14q+ identifiziert werden konnte (127,177). Der Beweis für die Spezifität dieser Anomalie für das Plasmozytom steht noch aus.

Insgesamt stellt sich die Frage, ob die nachgewiesenen zytogenetischen Veränderungen nicht eher als Ausdruck maligner Entartung anzusehen sind denn als Ursache der ungesteuerten Proliferation.

8.7 Zytochemische Merkmale der Plasmazytomzelle

Zytochemische Veränderungen beim Plasmazytom betreffen in erster Linie die verminderte ATP-ase-Aktivität. Der größte Teil der normalen Plasmazellen (62 %) läßt eine Adenosintriphosphat-spaltende Aktivität erkennen; beim Plasmazytom liegt der Prozentsatz nach Schubert u.a. (142,143) von 0 bis höchstens 20 %. Von anderen Autoren wird dagegen die Spezifität der ATP-ase-Erniedrigung für das Plasmazytom verneint (117).

Des weiteren wurden beim Plasmazytom verstärkte Aktivitäten der unspezifischen Esterase, der sauren Phosphatase und der β -Glucuronidase beschrieben. Insgesamt können die zytochemischen Veränderungen bei der Diagnose des Plasmazytoms als unterstützende Befunde herangezogen werden und in Zweifelsfällen bei der Differentialdiagnose zwischen der BEMG und dem Plasmazytom zusätzliche Informationen liefern.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark kann als Ausdruck einer kontrollierten Stimulation des Immunsystems im Sinne einer nicht-obligaten Paraproteinämie, jedoch ebenso im Rahmen eines malignen autonomen Klonwachstums auftreten. In dieser Arbeit wurde das Knochenmark von Plasmazytompatienten licht- und elektronenmikroskopisch untersucht und die Bedeutung der morphologischen Veränderungen der Plasmazytomzellen für die Diagnose des Plasmazytoms diskutiert. Die Plasmazytomzellen zeigen verschiedene morphologische Besonderheiten, die Zellkern, Zytoplasma und Zellorganellen betreffen. Diese Veränderungen sind jedoch auch gelegentlich bei reaktiven Plasmazellvermehrungen zu finden; sie sind daher nur als verdächtig, nicht als beweisend für eine maligne Proliferation anzusehen. Wichtigstes Merkmal der Plasmazytomzelle ist die Kern-Plasma-Reifungsdissoziation, wobei ein Kern mit allen Zeichen der Unreife einem hochentwickelten Zytoplasma gegenübersteht.

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. Acute Leukemia Group B
Correlation of abnormal Immunoglobulin with clinical features of myeloma
Arch. Intern. Med. 135: 46, 1975
2. Apitz, K.
Die neuen Anschauungen vom Plasmazytom des Knochenmarkes, dem sog. multiplen Myelom
Klin. Wschr. 19: 1025, 1940
3. Apitz, K.
Die Paraproteinosen (Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytomen)
Virchows Arch. path. Anat. 306: 631, 1940
4. Appela, E., Ein, D.
Two types of lambda polypeptide chains in human immunoglobulins based on an aminoacid substitution at position 190.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 57: 1449, 1967
5. Arend, W.P., Adamson, J.W.
Nonsecretory Myeloma - immunofluorescent demonstration of paraprotein within bone marrow plasma cells
Cancer 33: 721, 1974
6. Axelsson, U., Bachmann, R., Hällen, J.
Frequency of pathological proteins (M components) in 6995 sera from an adult population
Acta med. Scand. 179: 235, 1966

7. Azar, H.A., Zaino, E.C., Pham, T.C., Yannopoulos, K.
"Non secretory" plasma cell myeloma: Observations on
seven cases with electron microscopic studies
Am. J. Clin. Path. 58: 618, 1972
8. Bachmann, R.
Simultaneous of two immunologically different
M-components in serum
Acta med. Scand. 177: 593, 1965
9. Bankhurst, A.D., Warner, N.L., Sprent, I.
Surface immunoglobulins on thymus and thymus-
derived lymphoid cells
J. exp. Med. 134: 1005, 1971
10. Beltran, G., Stuckey, W.G.
Nuclear lobulation and cytoplasmic fibrils in
leukemic plasma cells
Am. J. Clin. Path. 58: 159, 1971
11. Bernier, G.M., Ballieux, R.E., Tominaga, K.T.,
Putman, F.W.
Heavy chain subclasses of human γ -G-globulin
J. exp. Med. 125: 303, 1967
12. Bernier, G.M., Graham, R.C.
Plasma cell asynchrony in multiple myeloma
Blood 42: 978, 1973
13. Bessis, M.
Living blood cells and their ultrastructure
Berlin - Heidelberg - New York 1973
Springer Verlag, S. 519

14. Bessis, M., Breton-Gorius, J., Binet, J.L.
Etude comparée du plasmocytome et du syndrome de
Waldenström. Examen au microscope électronique
Nouv. Rev. fr. Hémat. 3: 159, 1963
15. Bhoopalam, N., Yakulis, V., Costea, N., Heller, P.
Surface immunoglobulins of circulating lymphocytes
in mouse plasmacytoma. II. The influence of plasma-
cytoma RNA on surface immunoglobulins of lymphocytes
Blood 39: 465, 1972
16. Bichel, J., Effersoe, P., Gormsen, H., Harboe, N.
Leukemic myelomatosis (Plasma cell leukemia)
Acta radiol. (Stockh.) 37: 196, 1952
17. Bottura, C.
Chromosome abnormalities in multiple myeloma
Acta haemat. (Basel) 30: 274, 1963
18. Bottura, C., Ferrari, I., Veiga, A.A.
Chromosome abnormalities in Waldenströms macro-
globulinaemia
Lancet I: 1170, 1961
19. Braunsteiner, H., Fellingner, K., Pakesch, F.
Demonstration of a cytoplasmic structure in
plasma cells
Blood 8: 916, 1953
20. Braunsteiner, H., Pakesch, F.
Electron microscopy and the functional significance
of a new cellular structure in plasmocytes: A review
Blood 10: 650, 1955

21. Brecher, G., Tanaka, Y., Malmgren, R.A., Fahey, J.L.
Morphology and protein synthesis in multiple myeloma
and macroglobulinaemia
Ann. N. Y. Acad. Sci. 113: 642, 1964
22. Brittin, G.M., Tanaka, Y., Brecher, G.
Intranuclear inclusions in multiple myeloma and
macroglobulinaemia
Blood 21: 335, 1963
23. Broder, S., Humphrey, R., Durm, M., Blackman, M.,
Meade, B., Goldman, C., Strober, B., Waldmann, T.
Impaired synthesis of polyclonal (non-paraprotein)
immunoglobulins by circulating lymphocytes from
patients with multiple myeloma. Role of suppressor
cells
N. Engl. J. Med. 293: 887, 1975
24. Brücher, H.
Das beginnende Plasmocytom
Blut 28: 136, 1974
25. Brunning, R.D., Parkin, J.
Intranuclear inclusions in plasma cells and
lymphocytes from patients with monoclonal
gammopathies
Am. J. Clin. Path. 66: 10, 1976
26. Buxbaum, J., Franklin, E.C., Scharff, M.D.
Immunoglobulin M heavy chain disease: intracellular
origin of the mu chain fragment
Science 169: 770, 1970

27. Buxbaum, J., Zolla, S., Scharff, M.D., Franklin, E.C.
Synthesis and assembly of immunoglobulins by malignant human plasmacytes and lymphocytes. II. Heterogeneity of assembly in cells producing IgM proteins
J. Exp. Med. 133: 1118, 1971

28. Carson, C.P., Ackermann, L.V., Maltby, I.D.
Plasma cell myeloma. A clinical, pathologic and roentgenologic review of 90 cases
Am. Clin. Path. 25: 849, 1955

29. Cawley, J.C., Hayhoe, F.G.J.
Ultrastructure of haemic cells
W.B. Saunders Comp. Ltd.
London - Philadelphia - Toronto 1973, S. 244

30. Chen, Y., Bhoopalam, N., Yakulis, V., Heller, P.
RNA and B lymphocyte dysfunction in multiple myeloma
Clin. Res. 22: 384, 1974

31. Chen, Y., Bhoopalam, N., Yakulis, V., Heller, P.
Changes in lymphocyte surface immunoglobulins in myeloma and the effect of an RNA-containing plasma factor
Ann. Int. Med. 83: 625, 1975

32. Clauvel, J.P., Danon, F., Seligman, M.
Immunoglobulines monoclonales décélées en l'absence de myélome ou de macroglobulinémie de Waldenström
Nouv. Rev. Fr. d' Hémat. 11: 677, 1971

33. Cohen, S.
Properties of the peptide chains of normal and pathological human γ -globulins
Biochem. J. 89: 334, 1963

34. Cohen, S.
The nature of myeloma proteins
Brit. J. Haemat. 15: 211, 1968
35. Cohen, S., Milstein, C.
Structure and biological properties of immunoglobulins
Advanc. Immunol. 7, 1967
36. Coons, A.H., Leduc, E.H., Conolly, J.M.
Studies on antibody production. I. A method for the
histochemical demonstration of a specific antibody and
its application to the study of a hyperimmune rabbit
J. exp. Med. 102; 49, 1955
37. Cooper, M.D., Kincade, P.W., Lawton, A.R.
In: Immunologic Incompetence
(B.M. Kagan and E.R. Stiehm, eds.)
Yearbook Publ., Chicago 1971, S. 81
38. Cosenza, H., Nordin, A.A.
Immunoglobulin classes of antibody-forming cells in
mice
J. Immunol. 104: 976, 1970
39. Curtis, S.K., Propp, R., Cowden, R.R., Tartaglia, A.P.
Ultrastructure of a human malignant IgA-producing
plasmacytoma.
Exp. and Mol. Path. 22: 386, 1975
40. Cwynarski, M.T., Cohen, S.
Polyklonal immunoglobulin deficiency in myelomatosis
and macroglobulinaemia
Clin. Exp. Immun. 8: 237, 1971

41. De Petris, S., Karlsbad, G., Pernis, B.
Lokalisation of antibodies in plasma cells by electron
microscopy
J. Exp. Med. 117: 849, 1963
42. Djaldetti, M., Lewinski, K.H.
Origin of intranuclear inclusions in myeloma cells
Scand. J. Haematol. 20: 200, 1978
43. Dukor, P., Hartmann, K.U.
Bound C_3 as the second signal for B cell activation
Cellular Imm. 7: 349, 1973
44. Durie, B.G.M., Salmon, S.E.
A clinical staging system for multiple myeloma.
Correlation of measured myeloma cell mass with
presenting clinical features, response to treatment
and survival
Cancer 36: 842, 1975
45. Edwards, G.A., Zawadzki, Z.A.
Extrasosseous lesions in plasma cell myeloma.
A report of six cases.
Am. J. Med. 43: 194, 1967
46. Ehrlich, W.E.
Identität der Plasmazellen. Entzündung und Immunitäts-
reaktionen
Handbuch Allg. Path. 7 (1): 163, 1956
47. Fahey, J.L.
Antibodies and immunoglobulins. I. Structure and
function
J. Amer. Med. Ass. 194: 71, 1965

48. Feldmann, M.
Cell interaction in the immune response in vitro.
II. The requirement for macrophages in lymphoid cell
collaboration
J. exp. Med. 135: 1049, 1972
49. Fine, J.M., Lambin, P., Muller, J.Y.
The evolution of asymptomatic monoclonal gammopathies
Acta med. Scand. 205: 339, 1979
50. Fisher, E.R., Zawadzki, Z.A.
Ultrastructural features of plasma cells in patients
with paraproteinemias
Amer. J. Clin. Path. 54: 779, 1970
51. Forssman, O., Nilsson, G.
A case of myeloma with flaming plasma cells but no
significant M-compound in serum or urine
Acta med. Scand. 181: 33, 1967
52. Franklin, E.C.
Structural units of human γ -globulins
J. Clin. Invest. 39: 1933, 1960
53. Franklin, E.C., Lowenstein, J., Bigelow, B.,
Meltzer, M.
Heavy chain disease: new disorder of serum γ -globulins.
Report of a first case
Am. J. Med. 37: 332, 1964
54. Fu, S., Winchester, R.J., Kunkel, H.G.
Occurrence of IgM, IgD and free light chains on human
lymphocytes
J. Exp. Med. 139: 451, 1974

55. Gach, J., Simar, L., Salmon, J.
Multiple myeloma without M-proteinaemia. Report of a case with immunologic and ultrastructural studies
Am. J. Med. 50: 835, 1971
56. Giacomoni, D., Yakulis, V., Wang, S.R., Cooke, A., Dray, S., Heller, P.
In vitro conversion of normal mouse lymphocytes by plasmacytoma RNA to express idiotypic specificities on their surface characteristic of the plasmacytoma immunoglobulin
Cell. Immunol. 11: 389, 1974
57. Glenner, G.G., Ein, D., Eanes, E.D., Bladen, H.A., Terry, W., Page, D.
Creation of "amyloid fibrils" from Bence Jones proteins in vitro
Science 174: 712, 1971
58. Glenner, G.G., Terry, W.
Characterisation of amyloid
Ann. Rev. Med. 25: 131, 1974
59. Glick, B., Chang, T.W., Jaap, R.G.
The bursa of Fabricius and antibody formation
Poultry Sci 35: 224, 1956
60. Göbel, D.
Zur Klinik der benignen essentiellen monoklonalen Gammopathie
Münch. Med. Wschr. 116: 2059, 1974
61. Götz, H.
Paraproteinosen mit Moleküldefekten
Dtsch. med. Wschr. 97: 662, 1972

62. Gootnick, L.T.
Solitary myeloma: review of sixty-one cases
Radiology 45: 385, 1945
63. Graham, R.C., Bernier, G.M.
The bone marrow in multiple myeloma: Correlation of
plasma cell ultrastructure and clinical state
Medicine 54: 225, 1975
64. Gray, A., Doniach, I.
Ultrastructure of plasma cells containing Russell
bodies in human stomach and thyroid
J. Clin. Path. 23: 608, 1970
65. Grey, H.M.
Phylogeny of immunoglobulins
Advanc. Immunol. 10: 51, 1969
66. Grey, H.M., Abel, C.A., Yeunt, W.J., Kunkel, H.G.
A subclass of human γ A-globulins which lacks the
disulfide bonds linking heavy and light chains
J. exp. Med. 128: 1223, 1968
67. Grey, H.M., Kohler, P.F.
A case of tetramer Bence-Jones proteinemia
Clin. exp. Immunol. 3: 277, 1968
68. Grey, H.M., Kunkel, H.G.
H-chain subgroups of myeloma proteins and normal
 γ s- γ -globulin
J. exp. Med. 120: 253, 1964

69. Di Guglielmo, R.
Unusual morphologic and humoral conditions in the
field of plasmocytoms and M-dysproteinemia.
Acta med. Scand. 179 (Suppl. 445): 207, 1966
70. Hällén, J.
Discrete gammaglobulin-(M)-components in serum
(Clinical studies of 150 subjects without myelomatosis)
Acta med. Scand. Suppl. 462, 1966
71. Hartwich, G., Blaimer, H., Petzold, R.
Plasmozytom
Med. Klin. 71: 895, 1976
72. Heller, P., Bhoopalam, N., Cabana, V., Costea, N.,
Yakulis, V.
The role of RNA in the immunological deficiency of
plasmocytoma
Ann. N. Y. Acad. Sci. 207: 486, 1973
73. Hellriegel, K.P.
Chromosomenbefunde bei monoklonaler Gammopathie
In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien
J. F. Lehmanns Verlag, München, 1976
74. Heremans, J.F., Heremans, M.T., Schultze, H.E.
Isolation and description of a few properties of
beta-2A-globulin of human serum
Clin. chim. Acta 4: 96, 1959
75. Hobbs, J.R.
Immunochemical classes of myelomatosis
Brit. J. Haemat. 16: 599, 1969

76. Hobbs, J.R., Jacobs, A.
A half-molecule GK-plasmocytoma
Clin. exp. Immunol. 5: 199, 1969
77. Hood, L.E., Potter, M., McKean, D.J.
Immunoglobulin structure: amino terminal sequences of
kappa chains from genetically similar mice (BALB/c)
Science 170: 1207, 1970
78. Houston, E.W., Ritzmann, S.E., Levin, W.C.
Chromosomal aberrations common to three types of
monoclonal gammopathies
Blood 29: 214, 1969
79. Hurez, D., Prend-homme, J.-L., Seligmann, M.
Intracellular "monoclonal" immunoglobulin in non-
secretory human myeloma
J. Immunol. 104: 263, 1970
80. Imhof, J.W., Ballieus, N.A., Mul, J., Poen, H.
Monoclonal and diclonal gammopathies
Acta med. Scand. Suppl. 445: 102, 1966
81. Indiveri, F., Barabino, A., Santolini, M.E.,
Santolini, B.
"Non secretory" multiple myeloma
Acta haemat. (Basel) 51: 302, 1974
82. Ishizaka, K., Ishizaka, T.
Human reaginic antibodies and immunoglobulin E
J. Allergy 42: 330, 1968

83. Ito, S., Goshima, K., Niimi, M., Horikoshi, N.,
Nomura, S., Sugiura, K., Yamazaki, K., Hirabayashi, N.,
Nishi, Y.
Electron microscope studies of the crystalline inclusions
in the myeloma cells and kidney of K-Bence-Jones
protein type myeloma
Acta Haematol. Jap. 33: 598, 1970
84. Jones, P.P., Cebra, J.J., Herzenberg, L.A.
Immunoglobulin (Ig) allotype markers on rabbit lympho-
cytes: separation of cells bearing different allotypes
and demonstration of the binding of Ig to lymphoid cell
membranes
J. Immunol. 111: 1334, 1973
85. Joshua, J., Grinblat, J., Presentey, B., Levičius, Z.
Bone marrow culture and autoradiography of IgA myeloma
plasmocytes with intranuclear inclusion bodies
Scand. J. Haematol. 21: 341, 1978
86. Kaliss, N.
Immunological enhancement
Ann. N. Y. Acad. Sci. 129: 155, 1966
87. Kanzow, U., Lange, B., Niederal, G., Gropp, A.
Chromosomenuntersuchungen bei Paraproteinämien
Klin. Wschr. 45: 1076, 1967
88. Katzmann, J.A.
Myeloma-induced immunosuppression: A multistep
mechanism
J. Immunol. 121: 1405, 1978
89. Kindler, U.
Über das extraossale Plasmozytom
Dtsch. med. Wschr. 90: 1043, 1965

90. Kindler, U.
Zur Differenzierung der Paraproteinämieformen
Dtsch. med. Wschr. 97: 646, 1972
91. Kjeldsberg, C.R., Eyre, H.J., Totzke, H.
Evidence for intracellular amyloid formation in myeloma
Blood 50: 493, 1977
92. Knedel, M., Bödelfeld, P.
Über die Beziehungen zwischen Paraproteintyp und
zytologischer Charakteristik bei Plasmozytomen
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 69: 447, 1963
93. Knedel, M., Fateh-Moghadam, A., Edel, H., Bartel, R.,
Neumeier, D.
Multiples Myelom mit monoklonaler IgE-Gammopathie
Dtsch. Med. Wschr. 101: 496, 1976
94. Kolb, J.-R., Arrian, S., Zolla-Pazner, S.
Suppression of the humoral immune response by plasma-
cytomas: Mediation by adherent mononuclear cells
J. Immunol. 118: 702, 1977
95. v. Koppenfels, R.
Klinische Erfahrungen mit dem Plasmozytom unter be-
sonderer Berücksichtigung der Röntgendiagnostik und
der Strahlentherapie
Strahlentherapie 142: 276, 1971
96. Kyle, R.A., Bayrd, E.D.
"Benign" monoclonal gammopathy: a potentially
malignant condition?
Am. J. Med. 40: 426, 1966

97. Kyle, R.A., Maldonado, J.E., Bayrd, E.
Plasma cell leukemia. Report on 17 cases
Arch. Intern. Med. 133: 813, 1974

98. Lafrenz, M., Leverenz, S., Pelz, L., Hansen, G.
Serum- und Chromosomenanalyse bei einem Plasmozytom
mit Doppelparaproteinämie
Zschr. Inn. Med. 28: 690, 1973

99. Lewis, F.J.W., MacTaggart, M., Crow, R.S., Wills, M.R.
Chromosome abnormalities in multiple myeloma
Lancet I: 1183, 1963

100. Lindström, F.D., Hardy, W.R., Eberle, B.J.,
Williams, R.C.
Multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy:
Differentiation by immunofluorescence of lymphocytes
Ann. Int. Med. 78: 837, 1973

101. Mähr, G., Breitfellner, G.
Diagnostische Probleme bei einem Fall von mikro-
molekularem Plasmozytom
Med. Klin. 70: 563, 1975

102. Maldonado, J.E., Bayrd, E.D., Brown, A.L.
The flaming cell in multiple myeloma
Am. J. Clin. Path. 44: 605, 1965

103. Maldonado, J.E., Brown, A.L., Bayrd, E.D., Pease, G.L.
Cytoplasmic and intranuclear electron-dense bodies in
the myeloma cell
Arch. Pathol. 81: 489, 1966

104. Maldonado, J.E., Brown, A.L., Bayrd, E.D., Pease, G.L.
Ultrastructure of the myeloma cell
Cancer 19: 1613, 1966
105. Maldonado, J.E., Kyle, R.A., Brown, A.L., Bayrd, E.D.
"Intermediate" cell types and mixed cell proliferation
in multiple myeloma: electron microscopic observations
Blood 27: 212, 1966
106. Mancilla, P., Davis, G.L.
Nonsecretory multiple myeloma. Immunohistologic and
ultrastructural observations in two patients
Am. J. Med. 63: 11015, 1977
107. Marsch, W.C.
Allgemeinpathologische Aspekte bei chronischer lymphatischer
Leukämie, Makroglobulinämie Waldenström und
Plasmocytom. Pathomorphologische Studie am Obduktions-
gut von 1969 - 1974
Inauguraldissertation, FU Berlin, 1976
108. Martin, N.H.
The incidence of myelomatosis
Lancet I: 237, 1961
109. Melchers, F.
Biosynthesis, transport and secretion of immunoglobulin
in plasma cells
Histochem. J. 3: 389, 1971
110. Melchers, F.
B-Lymphocyt development and growth regulation
In: Differentiation of normal and neoplastic hematopoietic
cells. Book 8. Eds.: B. Clarkson, P.A. Marks, J.E. Till,
Cold Spring Harbor Laboratory, 1978, S. 485

111. Mellstedt, H., Hammarström, S., Holm, G.
Monoclonal lymphocyte population in human plasma cell
myeloma
Clin. Exp. Immunol. 17: 371, 1974
112. Michaux, J.L., Heremans, J.F.
Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders
other than myeloma or macroglobulinaemia
Am. J. Med. 46: 562, 1969
113. Milstein, C.
Disulphide bridges and dimers of Bence Jones proteins
J. molec. Biol. 9: 338, 1966
114. Mitchison, N.A.
The carrier effect in the secondary response to hapten-
protein conjugates. I. Measurement of the effect with
transferred cells and objections to the local environ-
ment. Hypothesis
Europ. J. Immunol. 1: 10, 1971
115. Morell, A., Skvaril, F., Spengler, G., Baradun, S.
Unterscheidung benigner und maligner monoklonaler
Gammopathien aufgrund von Knochenmark- und Serumunter-
suchungen
Schweiz. med. Wschr. 107: 1463, 1977
116. Movat, H.Z., Fernando, N.V.P.
The fine structure of connective tissue. II. Plasma
cell
Exp. mol. Pathol. 1: 535, 1962
117. Müller, U. Queißer, W., Keßel, C., Willig, F.
Die Wertigkeit der Adenosintriphosphatase-Reaktion zur
Diagnostik von essentiellen Paraproteinämien
Klin. Wschr. 53: 1083, 1975

118. Mundy, G.R., Raisz, L.G., Cooper, R.A., Schechter, G.P., Salmon, S.E.
Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma
New Engl. J. Med. 291: 1041, 1974
119. Norgaard, O.
Three cases of myeloma in which the preclinical asymptomatic phases persisted throughout 15 to 24 years
Brit. J. Cancer 25: 417, 1971
120. Nossal, G.V.J., Warner, N.L., Lewis, H., Sprent, J.
Quantitative features of a sandwich radioimmun labeling technique for lymphocyte surface receptors
J. exp. Med. 135: 405, 1972
121. Osserman, E.F., Takatsuke, K.
Plasma cell myeloma: Gamma globulin synthesis and structure
Medicine 42: 357, 1963
122. Osterland, C.K., Espinoza, L.R.
Biological properties of myeloma proteins
Arch. Intern. Med. 135: 32, 1975
123. Owen, J.J.T., Cooper, M.D., Raff, M.C.
In vitro generation of B-lymphocytes in mouse foetal liver - a mammalian "bursa equivalent".
Nature (Lond.) 249: 361, 1974
124. Paraskevas, F., Heremans, J., Waldenström, J.
Cytology and electrophoretic pattern in IA (B2A) myeloma
Acta med. Scand. 170: 575, 1961

125. Paulisch, R.
Gutartige Paraproteinämien
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78: 115, 1972
126. Peltonen, S., Wasastjerna, C., Wagner, O.
Clinical features of patients with a serum M component
Acta med. Scand. 203: 257, 1978
127. Philip, P., Drivsholm, A.
G-banding analysis of complex aneuploidy in multiple
myeloma bone marrow cells
Blood 47: 69, 1976
128. Pierce, C.W., Solliday, S.M., Asofsky, R.
Immune responses in vitro. V. Suppression of γ M, γ G
and γ A plaque-forming cell responses in cultures of
primed mouse spleen cells by class-specific antibody to
mouse immunoglobulins
J. exp. Med. 135: 698, 1972
129. Preud'homme, J.L., Seligmann, M.
Surface bound immunoglobulins as a cell marker in
human lymphoproliferative diseases
Blood 40: 777, 1972
130. Pruzanski, W.
Clinical manifestations of multiple myeloma: relation
to class and type of M component
CMA 114: 896, 1976
131. Pruzanski, W., Platts, M.E., Ogryzlo, M.A.
Leukemic form of immunocytic dyscrasia (plasma cell
leukemia). A study of 10 cases and review of literature
Am. J. Med. 47, 60, 1969

132. Quaglini, D., Torelli, U., Sauli, S., Mauri, C.
Cytochemical and autoradiographic investigations on
normal and myelomatous plasma cells
Acta Haematol. 38: 79, 1967
133. Rabellino, E., Colon, S., Grey, H.M., Unanue, E.R.
Immunoglobulins on the surface of lymphocytes
J. exp. Med. 133: 156, 1971
134. Raff, M.C.
T and T lymphocytes and immune responses
Nature 242: 19, 1973
135. Ramon y Cajal, S.
Estudios Histologicos sobre los Tumores Epitheliales
In: Manual de Anatomie Pathologica, Barcelona, 1890
136. River, G.J., Tewkshury, D.A., Fudenberg, H.H.
"Non secretory" multiple myeloma
Blood 40: 204, 1972
137. Sakurabayashi, I., Kin, K., Kawai, T.
Human IgA₁ half-molecules: Clinical and immunologic
features in a patient with multiple myeloma
Blood 53: 269, 1979
138. Salmon, S.E., Durie, B.G.M.
Cellular kinetics in multiple myeloma
Arch. Intern. Med. 135: 131, 1975
139. Schenkein, J., Uhr, J.W.
Immunoglobulin synthesis and secretion. I. Biosynthetic
studies of the addition of the carbohydrate moieties
J. Cell. Biol. 46: 42, 1970

140. Schmid, J., Kiely, J., Tauxe, W., Owen, Ch.
In vitro DNA and RNA synthesis in human bone marrow
cells: A study of 12 normal subjects and 12 patients
with lymphoplasmacytic disorders
Blood 27: 310, 1966
141. Schneider, W., Fröhlich, Ch.
Zur Frage sogenannter benigner Paraproteinämien
Med. Welt 22: 1762, 1971
142. Schubert, J.C.F., Schubert, H.
Diagnose des Plasmozytoms. Die zytologische Diagnose
Klin. Wschr. 46: 1284, 1968
143. Schubert, J.C.F., Schubert, H.
Die zytologische Diagnose des Plasmozytoms am Knochen-
markausstrich mit Hilfe der Adenosintriphosphatase-
Reaktion
Blut 19: 78, 1969
144. Shepard, J.S., Pettengill, O.S., Wurster-Hill, D.H.
Karyotype, marker formation and oncogenecity in mouse
plasmocytomas
J. Natl. Cancer Inst. 56: 1003, 1976
145. Shigematsu, T.
The fine structure of various types of myeloma cells
as revealed by electron microscopy
Arch. Histol. Jap. 30: 375, 1969
146. Smetana, K., Gyorkey, F., Gyorkey, P., Busch, H.
Ultrastructural studies on human myeloma plasmacytes
Cancer Res. 33: 2300, 1973

147. Smetana, K., Lane, M., Busch, H.
Studies on nucleoli of leukemic agranulocytes and
plasmacytes in multiple myeloma
Exptl. Mol. Pathol. 5: 263, 1966

148. Solomon, A.
Molecular heterogeneity of immunoglobulin-M (γ M-globulin)
J. Immunol. 102: 496, 1969

149. Solomon, A., Killander, J., Grey, H.M., Kunkel, H.G.
Low molecular weight proteins related to Bence-Jones
proteins in multiple myeloma
Science 151: 1237, 1965

150. Sorensen, G.D.
Electron microscopic observations of bone marrow from
patients with multiple myeloma
Lab. Invest. 13: 196, 1964

151. Sorensen, G.D.
Virus-like particles in myeloma cells of man
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118: 250, 1965

152. Stavem, P., Hovig, T., Frøland, S., Skrede, S.
Immunoglobulin-containing intranuclear inclusions in
plasma cells in a case of IgG myeloma
Scand. J. Haemat. 13: 266, 1974

153. Stavem, P., Ly, B., Rørvik, T.O.
Abnormal pattern of rough endoplasmic reticulum of
plasma cells in multiple myeloma with multiple
concentric lamellar bodies and "single sac loops"
Acta med. Scand. 208: 115, 1980

154. Stavem, P., Vandvik, B., Skrede, S., Hovig, T.
Needle-like crystals in plasma cells in a patient with
a plasma cell proliferative disorder
Scand. J. Haematol. 14: 24, 1975

155. Steckenmesser, R., Mussmann, J., Sailer, F.X.
Solitäres Plasmozytom des Duodenums
Fortschr. Röntgenstr. 120: 622, 1974

156. Stoeckenius, W.
Golgi Apparatus und Centriol menschlicher Plasmazellen
Frankf. Z. Path. 68: 404, 1957

157. Suzuki, I., Takahashi, M., Itoh, S.
Ultrastructural study of human myeloma cells in
relation to its function
J. Clin. Path. 23: 339, 1970

158. Talerman, A., Bateson, E.M.
Multiple myeloma associated with bone sclerosis and
peripheral polyneuropathy
Br. J. Radiol. 43: 698, 1970

159. Tartakoff, A.M., Vassalli, P.
Plasma cell immunoglobulin secretion
J. exp. Med. 146: 1332, 1977

160. Terry, W.D., Fahey, J.L.
Subclasses of human γ_2 -globulin based on differences
in the heavy polypeptide chains.
Science 146: 400, 1964

161. Terry, W.D., Robert, M.S.
Antigenic heterogeneity of human immunoglobulin A
protein
Science 153: 1007, 1966

162. Tischendorf, F.W., Ossermann, E.F.
Two antigenic subtypes of human lambda immunoglobulin chains
J. Immunol. 102: 172, 1969
163. Turesson, J.
Nucleolar size in benign and malignant plasma cell proliferation
Acta med. Scand. 197 (1-2): 7, 1974
164. Uehlinger, E.
Polyostisches Plasmazytom des peripheren Skelettes
Verh. Dtsch. Ges. Path. 58: 286, 1974
165. Unna, P.
Über die Plasmazelle insbesondere beim Lupus.
Mschr. Prakt. Derm. 12: 296, 1891
166. Vaerman, J.P., Heremans, J.F.
Subtypes of human immunoglobulin A based on differences in the alpha polypeptide chains
Science 153: 647, 1966
167. Vaughan, J.H., Jacox, R.F., Gray, B.A.
Light and heavy chain components of gamma globulins in urins of normal persons and patients with a gamma-globulinaemia
J. Clin. Invest. 46: 266, 1967
168. Waldenström, J.
The occurrence of benign, essential, monoclonal (M type), non-macromolecular hyperglobulinaemia and its differential diagnosis
Acta med. Scand. 176: 345, 1964

169. Waldenström, J.G., Adner, A., Gydell, K., Zeltervall, O.
Osteosclerotic "plasmacytoma" with polyneuropathy,
hypertrichosis and diabetes
Acta med. Scand. 203: 297, 1978
170. Warner, N.L.
Membrane immunoglobulins and antigen receptors on
B and T lymphocytes
Advances Immunol. 19: 67, 1974
171. warner, N.L., Harris, A.W.
In: The biochemistry of gene expression in higher
organisms
(J.W. Lee and J.K. Pollak, eds.)
Aust. N. Z. Book Co., Sydney, 1973, S. 612
172. Watson, J., Trenkner, E., Cohn, M.
The use of bacterial lipopolysaccharides to show that
two signals are required for the induction of antibody
synthesis
J. exp. Med. 138: 699, 1973
173. Weinstock, A.
Plasma cells in human gingiva: An electron microscope
study
Anat. Rec. 162: 289, 1968
174. Wetter, U.
Paraproteine als Produkt der klonalen Immunproliferation
Klin. Wschr. 51: 889, 1973
175. Williamson, A.R., Askonas, B.A.
Biosynthesis of immunoglobulins: The separate classes
of polyribosomes synthetizing H and L chains
J. Mol. Biol. 23: 201, 1967

176. Wu, A.M., Till, J.E., Siminovitch, L., McCulloch, E.A.
Cytological evidence for a relationship between normal
hemopoietic colony-forming cells and cells of the
lymphoid system
J. exp. Med. 127: 455, 1968
177. Wurster-Hill, D.H., McIntyre, D.R., Cornwell III, G.G.,
Maurer, L.H.
Marker-chromosome 14 in multiple myeloma and plasma
cell leukaemia
Lancet II: 1031, 1973
178. Yuan, D., Vitetta, E.S., Kettman, J.R.
Cell surface immunoglobulin. XX. Antibody responsiveness
of subpopulations of B lymphocytes bearing different
isotypes
J. exp. Med. 145: 1421, 1977
179. Zolla, S., Buxbaum, J., Franklin, E.C., Scharff, M.D.
Synthesis and assembly of immunoglobulins by malignant
human plasmacytes. I. Myelomas producing γ -chains and
light chains
J. exp. Med. 132: 148, 1970
180. Zucker-Franklin, D.
Structural features of cells associated with the
paraproteinemias
Sem. Hematol. 1: 165, 1964
181. Zucker-Franklin, D., Franklin, E.C.
Intracellular localisation of human amyloid by
fluorescence and electron microscopy
Am. J. Path. 59: 23, 1970

182. Zucker-Franklin, D., Franklin, E.C.

Ultrastructural and immunofluorescence studies of the
cells associated with μ -chain disease

Blood 37: 257, 1971

Herrn Prof. Dr. med. H. Gerhartz danke ich für die Überlassung des Themas und die Anleitung bei der Ausarbeitung.

Herrn Dr. med. R. Wirthmüller sei mein Dank ausgesprochen für die Durchsicht der Arbeit und die Bereitschaft zum Gespräch.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. K. Westphal für seine Unterstützung bei der Photodokumentation.

Lebenslauf

8.6.1952 Geburt in Lübeck als zweites Kind des Kaufmanns Ernst-Günther Rautenberg und seiner Ehefrau Anita, geb. Elfers

1959 - 1963 Besuch der Volksschule in Ratzeburg

1963 - 1971 Besuch der Lauenburgischen Gelehrten-
schule in Ratzeburg mit dem Abitur als
Abschluß

Sommersemester
1972 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der FU Berlin

1974 Physikum

1976 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1978 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1979 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1.9.1979 -
30.4.1980 tätig als wiss. Mitarbeiter in der
Abteilung für Hämatologie und Onkologie
im Klinikum Charlottenburg der FU Berlin

seit dem
1.6.1980 tätig als wiss. Mitarbeiter in der
Abteilung für Innere Medizin mit
Schwerpunkt Gastroenterologie im
Klinikum Charlottenburg der FU Berlin

